

**DIE WIRKUNG VON SPIROLACTON
AUF DAS PERIFOKALE HIRNÖDEM
DES MENSCHEN**

Eberhard Schneider

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0066

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
an der Chirurgischen Klinik der Universität München

(Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel)

DIE WIRKUNG VON SPIROLACTON AUF DAS PERIFOKALE
HIRNÖDEM DES MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eberhard Schneider
aus München

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Brendel

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.1975



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODIK	4
I. Patientengut	4
II. Ablauf	4
III. Entnahmetechnik	7
IV. Bestimmungsmethoden	8
C. ERGEBNISSE	10
I. Wasser- und Elektrolytgehalt	10
II. Enzyme	15
III. Metabolite	16
IV. Klinisch-chemische Verlaufskontrolle	16
D. DISKUSSION	
I. Das perifokale Hirnödeme des Menschen als Modell zur Prüfung einer Hirnödemeherapie	18
II. Spirolacton beim Hirnödeme - experimentelle und theoretische Grundlagen	21
III. Spirolacton beim Hirnödeme - mögliche Wirkungsmechanismen	25
IV. Prae- und postoperative Urin und Plasmaelektrolytmuster bei neurochirurgischen Patienten unter Spirolactonbehandlung	31
V. Wasser- und Elektrolytgehalt des perifokalen Hirnödems unter dem Einfluß von Spirolacton	35
VI. Enzyme des Intermediärstoffwechsels im perifokalen Hirngewebe unter Spirolacton	39
VII. Labile Stoffwechselmetabolite im perifokalen Hirnödeme des Menschen	42
VIII. Stellenwert von Spirolacton in der Hirnödemeherapie	45
E. ZUSAMMENFASSUNG	46
F. LITERATURVERZEICHNIS	48

A. EINLEITUNG

Auf eine Reihe traumatischer und nicht-traumatischer Störungen reagiert das Gehirn relativ einförmig mit einer pathologischen Einlagerung von Flüssigkeit und Elektrolyten: es entsteht ein Hirnödem. Die Hirnödemtherapie ist nicht mehr nur ein Problem des Neurochirurgen - wenn auch ihre Effektivität vielfach über Erfolg und Mißerfolg seiner Operation entscheidet -, sondern der gesamten Intensivmedizin, seit die modernen Methoden der Reanimation eine Wiedergewinnung bzw. Aufrechterhaltung der vitalen Funktionen auch bei schon schwerer Schädigung des ZNS erlauben. Dennoch ist das herkömmliche therapeutische Instrumentarium gegen das Hirnödem, osmotische Diurese und/oder forcierte Natriurese, nur unspezifisch und symptomatisch wirksam; zahlreiche experimentelle Bemühungen der letzten Jahre galten deshalb dem Ziel einer spezifischen und kausal begründeten Therapie.

Eine wichtige Erkenntnis auf diesem Wege war, daß die frühere Vorstellung eines "mechanischen Zusammenbruchs" der Blut-Hirn-Schranke mit passivem Eindringen des Blutserums ins Hirngewebe höchstens einen Teilaspekt des pathophysiologischen Geschehens darstellt, und ein wesentlicher Anteil einer Störung der Membranfunktion bzw. des sie aufrechterhaltenden Stoffwechsels zukommt.

Die an unserem Institut von REULEN, BAETHMANN u.a. durchgeführten tierexperimentellen Studien erbrachten - in Übereinstimmung mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Menschen (62, 89, 92) -

zahlreiche Hinweise für die vorwiegend intrazelluläre Lokalisation des Ödems der Hirnrinde und eine Störung energieabhängiger aktiver Ionentransportmechanismen als deren Ursache (2, 4, 72, 73).

Es ergaben sich auch neue Aspekte hinsichtlich der schon von anderen Autoren beschriebenen funktionellen Beteiligung der NNR an der Hirnödempathogenese (12, 13). So konnten BAETHMANN u. a. zeigen, daß intakte, im Gegensatz zu adrenaletomierten Ratten, nach experimentell erzeugtem Schädeltrauma weniger Wasser und Natrium im Hirngewebe retinierten, wenn sie den Aldosteronantagonisten Spirolacton erhielten (3).

Auch beim Menschen wurde inzwischen in mehreren Untersuchungen die günstige Wirkung des Aldosteronantagonisten nach Schädel-Hirn-Trauma (61) bzw. nach neurochirurgischen Eingriffen (96) oder beim Pseudotumor cerebri, einer klin. Form des Hirnödems unbekannter Ursache (50), aufgezeigt.

Orientieren sich die erwähnten Studien hauptsächlich an klinischen Symptomen bzw. an Änderungen des Serum- und Urinelektrolytmusters, so geht REULEN mit der Messung des Wasser- und Na-Gehaltes von Hirngewebe, das aus perifokalen Arealen bei 5 neurochirurgischen Patienten intraoperativ gewonnen wurde, einen Schritt weiter in der Objektivierung des Therapieerfolges (74).

Die vorliegende Studie soll anhand eines größeren Patientengutes und einer umfassenderen Gewebsanalyse - insbesondere der Bestimmung

der spezif. Aktivität einiger Enzyme des Intermediärstoffwechsels und des Gehaltes labiler Stoffwechselmetabolite - die letztgenannte Untersuchung erweitern, zu den klinischen Beobachtungen beitragen und mögliche bestätigende oder neue Erkenntnisse hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der untersuchten Substanz Spirolacton diskutieren.

B. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

I. P A T I E N T E N G U T

Das mit Spirolacton behandelte Kollektiv umfaßt 18 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 20 bis 67 Jahren, die sich wegen einer intrakraniellen Raumforderung - durch die übliche Diagnostik gesichert - einem neurochirurgischen Eingriff unterziehen mußten. Ein weiteres Kriterium für die voraussichtliche Eignung zu einer Gewebsentnahme aus perifokalen Bereichen stellte die Lage des Prozesses dar: in den meisten Fällen handelte es sich um Tumoren des Frontallappens der nichtdominanten Hemisphäre. Eine endgültige Entscheidung über die Entnahme bzw. auch die Gewebsmenge war jedoch erst intraoperativ möglich; hieraus erklären sich die geringeren Fallzahlen bei den Gewebeprobenwerten.

Das 22 Patienten umfassende Kontrollkollektiv wurde nach den gleichen Gesichtspunkten ausgewählt. (Aufstellung siehe Tab. 1) Eine Aufschlüsselung beider Kollektive nach Durchschnittsalter, Geschlecht und patholog.-histolog. Diagnose erweist die ausreichende Vergleichbarkeit. (Tab. 2)

II. A B L A U F

Die Kontrolle begann bei den zur Vorbehandlung vorgesehenen Patienten in der Regel am 4. praeoperativen Tag und umfaßte folgende Bestimmungen, die täglich bis zum 3. postoperativen Tag wiederholt wurden (beim nicht vorbehandelten Kontrollkollektiv nur einmalige praeoperative Kontrolle) : Konzentration von Natrium und Kalium im Plasma, Plasmaosmolarität, Ausscheidungsmengen von Na und K im 24-h-Urin, Urinosmolarität.

	Patient	Alter	Geschlecht	path.-histolog. Diagnose ⁺⁾
<u>SPIROLACTON</u>	F. H.	36	m	Glioblastom
	S. V.	44	w	Astrozytom I
	M. J.	46	w	Oligodendrogliom I
	F. M.	34	m	Oligodendrogliom II
	G. L.	44	m	Glioblastom
	Ch.H.	43	w	Metastase
	J. B.	51	m	strahleninduz. Tu (Sarkom)
	E. O.	24	w	Astrozytom I
	L. W.	20	m	Astrozytom II
	M. H.	52	m	Metastase
	St.Z.	50	m	Glioblastom
	M. R.	59	m	Glioblastom
	K. H.	22	w	Ependymom II
	N. S.	59	m	Oligodendrogliom I
	E. M.	45	w	Glioblastom
	O. B.	64	m	Metastase
	M. H.	45	m	Oligodendrogliom
	A. A.	67	m	Hämatom
<u>KONTROLLEN</u>	K. S.	52	w	hirneig. Sarkom
	J. H.	54	m	Glioblastom
	M. H.	46	w	Metastase
	A. G.	50	w	Oligodendrogliom II
	H. B.	51	m	Glioblastom
	M. A.	33	m	Oligodendrogliom II - III
	H. K.	42	w	Oligodendrogliom II
	M. M.	55	m	Metastase
	B. R.	62	w	Meningeom
	M. F.	21	w	Ependymom
	H. B.	41	m	Astrozytom II
	R.St.	49	w	Metastase
	M. S.	54	w	hirneig. Sarkom
	J. L.	58	m	Glioblastom
	G. F.	27	m	Meningeom
	Th.B.	64	w	Astrozytom III
	A.Sch.	57	m	hirneig. Sarkom
	A. M.	50	m	Astrozytom III
	M. B.	62	w	Metastase
	G. K.	40	w	Oligodendrogliom II
	E. L.	55	m	Glioblastom
	R. F.	64	m	Glioblastom

Tab. 1

⁺⁾ Abtlg. für Neuropathologie beim Pathologischen Institut der Universität München (Vorst. Prof. Dr. med. O. Stochdorph)

		Geschlecht	Alter	Glio.	Astro.	Olig.	Epend.	Met.	Mening.	Sonst.
		m	w							
SPIRO.		12	6	44,8	5	3	4	1	3	-
n = 18										2
KONTR.		11	11	49,5	5	3	4	1	4	2
n = 22										3

Tab. 2

Das Spirolacton-Kollektiv erhielt von dem folgenden - in der Regel dem 3. praeoperativen - Tage an den Aldosteronantagonisten Kalium-Canrenoate ⁺⁾ in Form einer ca. halbstündigen i.v.-Infusion (Auflösung in 250 ml 5-prozentiger Glucose). Die tägliche Dosis betrug 1000 mg; in Einzelfällen wurde sie zur Testung einer eventuellen Dosisabhängigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen (siehe auch S. 29) unter- bzw. überschritten.

Die Kraniotomie wurde bei allen Patienten in Allgemeinnarkose (Barbiturat - Lachgas/Sauerstoff - Halothan - Relaxans) unter endotrachealer Intubation durchgeführt.⁺⁺⁾

III. ENTNAHMETECHNIK

Die intraoperative Gewebsentnahme - durch die Art des Eingriffs und die Größe und Lokalisation des Prozesses in jedem Falle gerechtfertigt - geschah unmittelbar nach Duraöffnung durch den Operateur. Aus einer perifokalen Zone - d. h. dem Prozess unmittelbar benachbart oder ihn überlagernd - wurden bis zu 5 Einzelproben mit einem Gesamtgewicht von ca. 500 mg entnommen.

Die Gewebsproben für die Metabolitbestimmung wurden mit einer für diese Untersuchung entwickelten Kryostanze gewonnen (22). Das damit selektiv erfaßte Hirnrindengewebe wurde bis zur Aufbereitung bei - 70°C aufbewahrt.

Je zwei Gewebsproben aus Rinde und Mark zur Bestimmung des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes und der Enzymaktivitäten wurden mit

⁺⁾ "Aldactone pro injectione" der Fa. BOEHRINGER MANNHEIM

⁺⁺⁾ Abtlg. f. Anaesthesiologie der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Vorst. Prof. Dr. med. R. Enzenbach)

der Faßzange entnommen und bis zur weiteren Aufarbeitung (innerhalb 30 min. nach der Entnahme) in geschlossenen Glasgefäßen aufbewahrt, die Proben für die Enzymbestimmung bei 4° C.

IV. BESTIMMUNGSMETHODEN

Zur Ermittlung des prozentualen H₂O - Gehaltes und der Elektrolytkonzentrationen wurden die Gewebeproben nach Abziehen der gefäßführenden Hirnhäute, sorgfältigem Abtupfen von Blutresten und einer - falls erforderlichen - makroskopischen Auftrennung in Rinde und Mark eingewogen; der prozentuale Wassergehalt errechnet sich aus der Differenz von Frischgew. und Gewicht nach 24-stündiger Trocknung bei 110° C (= Trocknung bis zur Gewichtskonstanz). Zur Bestimmung des Gewebeelektrolytgehaltes wurde das getrocknete Gewebe gemörsert, erneut 24 h bei 110° C getrocknet, je nach vorhandener Gewebsmenge 10 mg bzw. 5 mg in Reagenzgläser eingewogen, mit 1 ml bzw. 0,5 ml 10 % Trichloressigsäure versetzt und unter Luftabschluß 24 h extrahiert. Nach Auffüllen auf 10 ml bzw. 5 ml mit Aqua bidest. wurde der Ansatz 10 min. bei 6000 U/min. zentrifugiert und aus dem Überstand die Na- und K-Konzentration flammenspektrometrisch ermittelt (Dimension mval/kg Trockengewicht). Alle zur Elektrolytmessung benutzten Gläser und Pipetten waren zuvor mit Chromschwefelsäure gereinigt worden.

Zur Bestimmung der Enzymaktivitäten wurden die in Rinde und Mark getrennten Gewebsstücke eingewogen und zwei mal mit dem 16-fachen Volumen Sacharosepuffer sowie zwei mal mit dem 16-fachen Volumen Phosphatpuffer extrahiert. Die spezifische Aktivität (Angabe in

mmol Substrat $\times \text{min}^{-1} \times \mu\text{g Protein}^{-1}$) der Glyceraldehydphosphat-dehydrogenase (GAPDH) und der Citratsynthetase = Condensing Enzyme (CE) wurde nach den Angaben von BERGMEYER, GAWEHN und GRASSL, die der NADPH-Isocitratdehydrogenase (IDH), Malatdehydrogenase (MDH) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) nach BERGMEYER und BERNT und die der Glutamatdehydrogenase (GLDH) nach SCHMIDT gemessen (10).

Die Gewebeproben für die Metabolitbestimmung wurden in vorgekühlten Porzellanmörsern unter flüssigem N_2 pulverisiert, mit Perchlorsäure enteiweißt, zentrifugiert und der mit K_2CO_3 -Lösung neutralisierte Überstand für den optisch^{+) - enzymatischen⁺⁺⁾ Test verwendet.}

Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat (CP) wurden nach den Angaben von STEIN und LAMPRECHT, Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) nach ADAMS, Lactat nach HOHORST und Pyruvat nach BÜCHER gemessen (alle Angaben in 10); die Werte sind in mmol/kg Frischgewicht angegeben.

Zur statistischen Kontrolle der Fehlerbreite wurde die Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{s}_x$ errechnet; die Signifikanzprüfung zweier differenter Mittelwerte erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT. Die gegenseitige Abhängigkeit zweier Parameter wurde mit der Berechnung einer Regressionsfunktion gesichert.

^{+))} Photometer Eppendorf, Fa. Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

^{++))} Enzympräparate der Fa. BOEHRINGER MANNHEIM

C. ERGEBNISSE

I. WASSER- UND ELEKTROLYTGEHALT

Von 19 bzw. 16 Patienten des Kontrollkollektives und 16 bzw. 15 der mit Spirolacton vorbehandelten Patienten konnte der prozentuale Wassergehalt in Gewebeproben aus perifokalen Rinden- bzw. Markarealen ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigt Abb. 1 (obere Hälfte). Während sich bei den Spirolactonpatienten mit durchschnittlich 80,34 % gegenüber 81,85 % bei den Kontrollen ein um ca. 1,5 % geringerer Wassergehalt der Hirnrinde findet, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % signifikant ist, ist der Unterschied im Markbereich mit ca. 0,6 % geringer und mit einer breiteren Streuung behaftet.

Setzt man den Wasseranteil absolut, so erhält man die Netto-Wasserabnahme nach folgender Berechnung:

$$\text{Netto-Wasserabnahme (\%)} = \frac{100 \times (\% \text{H}_2\text{O}_{\text{Spir.}} - \% \text{H}_2\text{O}_{\text{Kontr.}})}{100 - \% \text{H}_2\text{O}_{\text{Spir.}}}$$

Sie beträgt für den Rindenbereich -7,2 %, für das Mark -2,9 %.

Mit der Verminderung des Wassergehaltes geht eine Verringerung des Na-Gehaltes einher, die mit durchschn. 50 mval/kg Tr.Gew. in der weißen Substanz diejenige der Rinde um ca. 20 mval übertrifft (Abb. 1 untere Hälfte). Entsprechend unterschiedlich verhält sich die Na-Konzentration der ausgeschwemmten Ödemflüssigkeit in beiden Gewebsbereichen. Sie ergibt sich aus der Umrechnung des Na-Gehaltes von mval/kg Trockengewicht in mval/kg Frischgewicht

$$(\text{mval/kg Frischgew.} = \frac{100 - \% \text{H}_2\text{O}}{100} \text{ mval/kg Trockengewicht.})$$

und beträgt:

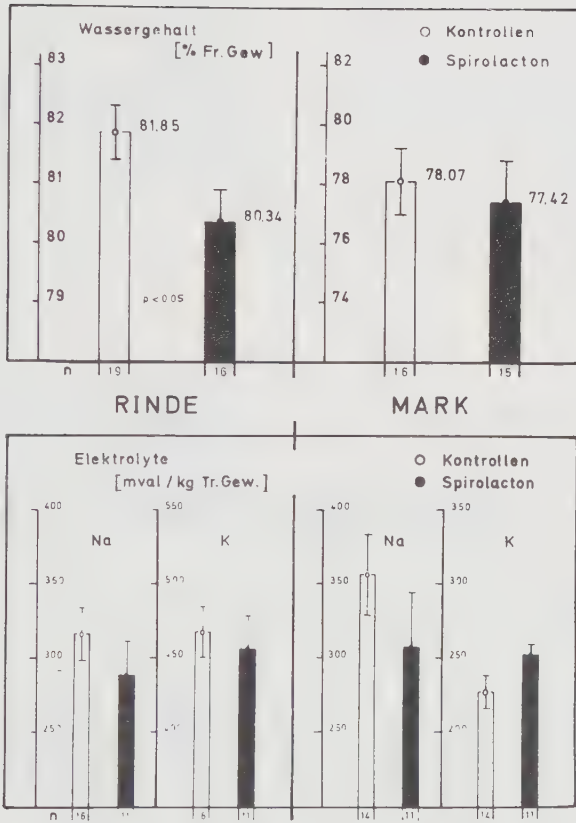


Abb. 1 Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt im perifokalen Hirngewebe bei unbehandelten (weiß) und mit Spirolacton (in Form des i.v.-Präparates Kalium-Canrenoate) vorbehandelten (schwarz) Patienten.

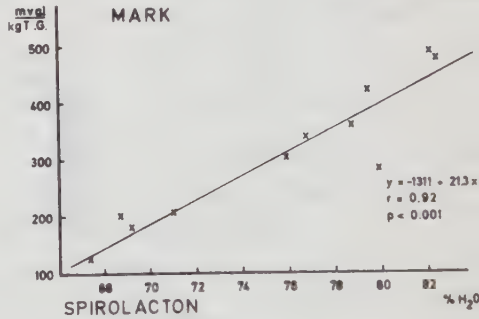
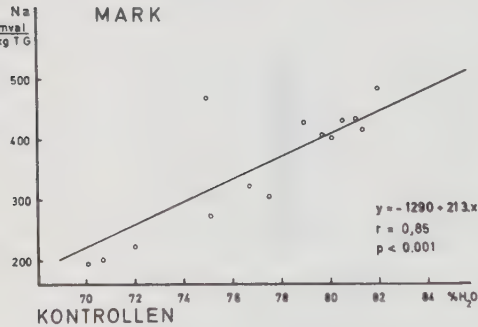
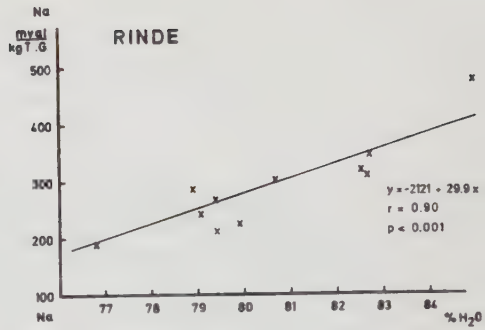
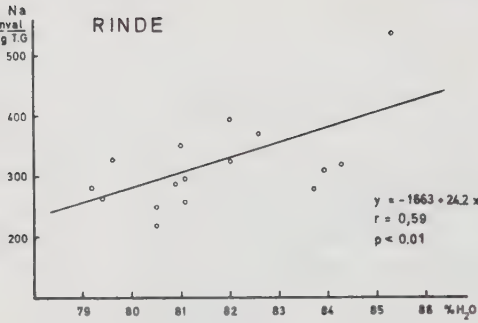


Abb. 2 u. 3 Beziehung zwischen Wasser- und Natriumgehalt im perifokalen Hirngewebe bei den Kontrollen (links) sowie den vorbehandelten Patienten (rechts).

	CP	ATP	ADP	AMP	Pyr	Lact	<u>Lact</u> Pyr
KONTROLLEN (n = 10)	3.03 ± 0.64	1.68 ± 0.18	0.70 ± 0.19	0.16 ± 0.02	0.29 ± 0.04	3.84 ± 1.0	16.4
SPIROLACTON (n = 10)	2.90 ± 0.30	1.45 ± 0.12	0.63 ± 0.17	0.16 ± 0.03	0.22 ± 0.04	2.70 ± 0.38	14.6

mMol /kg F. G.

Tab. 3 Gehalt an Kreatinphosphat (CP), Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) Pyruvat (Pyr) und Lactat (Lact) im perifokalen Hirngewebe bei Kontrollen (oben) und vorbehandelten Patienten (unten).

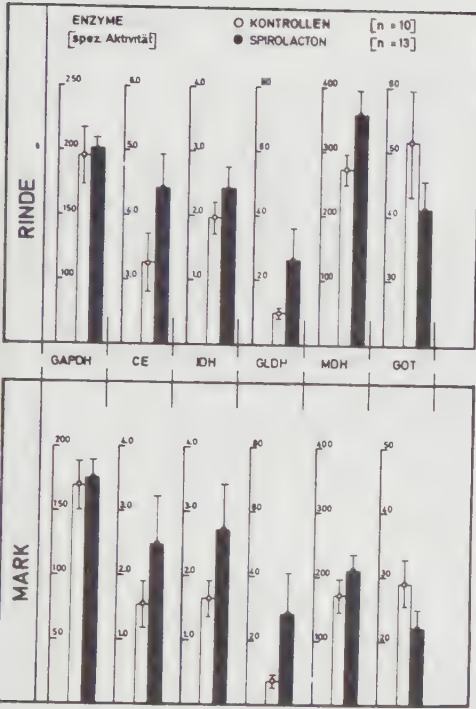


Abb. 4

Spezifische Aktivität ($\pm$ SEM) der Glyceraldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH), des Condensing Enzyme (CE), der NADP-Isocitratdehydrogenase (IDH), der Glutamatdehydrogenase (GLDH), der Malatdehydrogenase (MDH) und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im perifokalen Hirngewebe bei Kontrollen (weiß) und vorbehandelten Patienten (schwarz).

Angaben in $\frac{\text{mmol Substrat}}{\text{min} \times \text{g Protein}}$

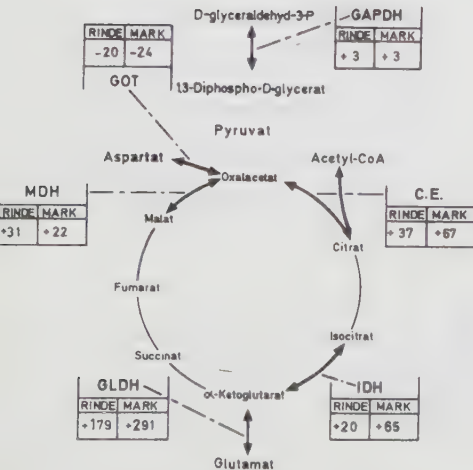


Abb. 5

Schema der Glycolyse - unvollständig - und des Citronensäurecyklus mit Zuordnung der untersuchten Enzyme. Unterschiede der spezifischen Enzymaktivität bei den vorbehandelten Patienten in % gegenüber den Kontrollpatienten.

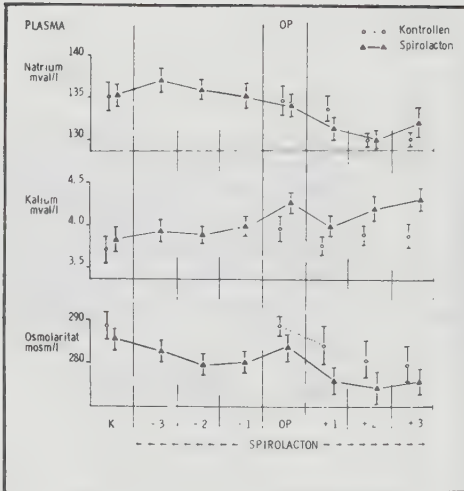


Abb. 6

Verlauf der Natrium- und Kalium-Konzentration sowie der Osmolarität im Blutplasma am Kontrolltag (K), den drei präoperativen Tagen (-3 bis -1), dem Operationstag (OP) und den drei darauffolgenden postoperativen Tagen (+1 bis +3) unter der Spirolactonbehandlung ($\blacktriangle$ — $\blacktriangle$). Zum Vergleich unbehandelte Patienten ($\circ$ $\circ$).

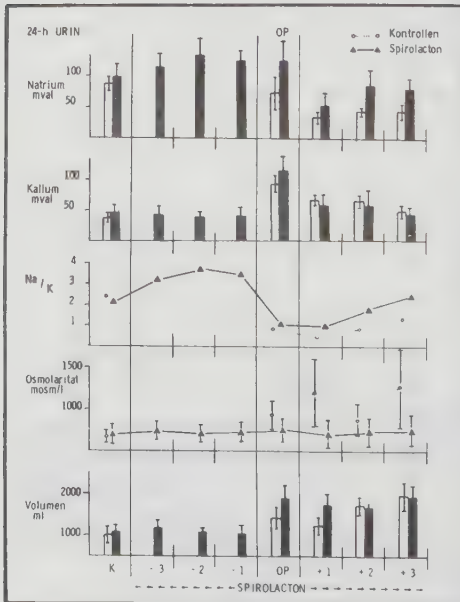


Abb. 7

Täglich ausgeschiedene Mengen von Natrium und Kalium im 24-h-Urin, das Verhältnis dieser Mengen (Na/K) und die tägliche Urinausscheidung und -osmolarität am Kontrolltag (K), den drei präoperativen Tagen (-3 bis -1), dem Operationstag (OP) und den drei darauffolgenden postoperativen Tagen (+1 bis +3) unter der Spirolactonbehandlung ($\blacktriangle$ — $\blacktriangle$). Zum Vergleich unbehandelte Patienten ($\circ$ $\circ$).

	<u>RINDE</u>	<u>MARK</u>	
Kontr.	57.3	78.0	
Spiro.	56.8	69.3	(mval/kg Frischgewicht)

Unter Spirolacton wird also die Na-Gewebskonzentration in der Rinde praktisch unverändert vorgefunden, während sie im Mark gegenüber den Kontrollpatienten deutlich niedriger liegt. Anders ausgedrückt: im Vergleich zum Wasserverlust in beiden Gewebsbereichen ist der Na-Verlust unter Spirolacton im Mark höher als in der Rinde.

Der Kalium-Gehalt der Rinde erweist sich unter Spirolacton nur wenig beeinflusst, während in der weißen Substanz eine geringe Erhöhung (ca. 20 mval/kg Tr. Gew.) erkennbar wird.

Da sich aus einem summarischen Vergleich (Abb. 1) nicht ersehen läßt, ob für jeden Einzelfall ein geringerer Wassergehalt auch einem geringeren Na-Gehalt entspricht, wurde für beide Kollektive und für beide Gewebsbereiche die gegenseitige Abhängigkeit der Parameter Wassergehalt (Abzisse) und Na-Gehalt (Ordinate) mittels Regressionsfunktion errechnet - sofern beide Werte zur Verfügung standen. Abb. 2 und 3 zeigen die überwiegend strenge gegenseitige Abhängigkeit.

II. E N Z Y M E

Bei 13 Patienten des Spirolactonkollektivs bzw. 10 Patienten des Kontrollkollektivs konnte die spez. Aktivität (Angaben in $\text{mmol Substrat} \times \text{min}^{-1} \times \text{g Protein}^{-1}$) einiger Enzyme des Intermediär-

Stoffwechsels bestimmt werden. Die Ergebnisse zeigt Abb. 4: Während sich die Glyceraldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH) in Rinde und Mark unverändert erweist, ergibt sich für das Condensing Enzyme (CE), die Isocitratdehydrogenase (IDH), die Glutamatdehydrogenase (GLDH) und die Malatdehydrogenase (MDH) unter Spirolacton eine höhere Aktivität in beiden Kompartments, während sich die der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) verringert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dabei für das CE der Rinde und die GLDH in Rinde und Mark unter 10 %, für die MDH der Rinde unter 5 %.

Die durchschnittliche prozentuale Änderung der Mittelwerte wird aus Abb. 5 ersichtlich, welche auch die Stellung der untersuchten Enzyme im Intermediärstoffwechsel verdeutlicht.

III. METABOLITE

Die Ergebnisse der Bestimmung einiger labiler, d. h. unter hypoxischen oder ischämischen Bedingungen besonders schnellen Veränderungen unterworfenen Stoffwechselmetabolite sind auf Tab. 3 dargestellt. Es zeigen sich - aufgrund hoher Schwankungen der Einzelwerte in beiden Kollektiven - keine wesentlichen Unterschiede der Mittelwerte. Auch der Quotient aus Lactat und Pyruvat, dessen Höhe einen gewissen Anhalt für eine hypoxische Stoffwechsellaage gibt, liegt beim Spirolactonkollektiv nur wenig tiefer.

IV. KLINISCH-CHEMISCHE VERLAUFSKONTROLLEN

Die Abb. 6 und 7 zeigen die Befunde während der prae- und postoperativen Spirolactonmedikation im Plasma und im 24-h-Urin,

die täglich erhoben wurden. "K" bezeichnet den Kontrolltag vor Einsetzen der Medikation; in dieser Spalte sind auch die Werte des Kontrollkollektivs eingetragen, die praeoperativ nur einmal bestimmt wurden. Die Messungen am Operationstag - unmittelbar postoperativ - und an den darauffolgenden Tagen erfolgten dann bei beiden Kollektiven.

Im Plasma (Abb. 6) finden sich erst postoperativ geringe Einflüsse der Spirolacton-Medikation gegenüber den Kontrollen: eine durchschnittliche Erhöhung der Kaliumkonzentration um etwa 0,2 mval/l und eine um ca. 5 mosm/l geringere Osmolarität.

Das tägliche Urinvolumen (Abb. 7) wird zunächst durch Spirolacton nicht gesteigert, während der Na/K - Quotient aufgrund der erhöhten Na-Ausscheidung bei gleichbleibender K-Ausscheidung ansteigt. Das Operationsereignis verursacht bei beiden Kollektiven eine Steigerung der K-Ausscheidung, die jedoch bei der Spirolactongruppe nicht bis zu einer Umkehr^{+) des Na/K führt. Der Quotient erreicht hier am 2. postoperativen Tag wieder den Ausgangswert; die Na-Ausscheidung normalisiert sich gegenüber der Kontrollgruppe, welche mit der gleichzeitig verstärkten K-Elimination somit Zeichen eines Aldosteronismus erkennen läßt, der sich allerdings in den Plasmawerten nicht widerspiegelt.}

^{+) "Umkehr": Na/K-Quotient wird kleiner als 1.0}

D. D I S K U S S I O N

Der Diskussion der Untersuchungsergebnisse sollen zwei Punkte vorangestellt werden.

Zunächst: Welches Ödemmodell liegt der Studie zugrunde?
Welche Vor- und Nachteile bringt es mit sich?
(Kap. I)

Dann: Der Aldosteronantagonist, seine Verbindung zu dem Komplex "Hirnödem" (experimentelle Grundlagen) und seine bisher bekannten Wirkungen und Wirkungsmechanismen.
(Kap. II u. III)

Anhand der eigenen Ergebnisse sollen dann Wirksamkeit und die eventuelle Bestätigung vermuteter Wirkungsmechanismen diskutiert werden. (Kap. IV - VII)

I. Das perifokale Hirnödem des Menschen als Modell zur Prüfung einer Hirnödemtherapie

Zieht man als Kriterium einer Hirnödemtherapie lediglich die Verminderung des intrakraniellen Druckes anhand klinischer Gesichtspunkte heran, so ist die Beurteilung von Erfolg oder Mißerfolg einer Therapieform auch ohne meßtechnischen Aufwand relativ einfach: das Bewußtsein des Patienten hellt auf, die sog. "Hirndruckzeichen" schwinden. So eindrucksvoll und "dramatisch" sich mitunter das klinische Bild bessern kann, so bleibt die Antwort auf die Frage, ob und vor allem wie das ödematös veränderte Hirngewebe selbst tatsächlich therapeutisch beeinflußt wurde, Spekulation.

Hierüber kann nur die direkte Gewebsanalyse Aufschluß geben; die Druckentlastung allein kann auch auf Kosten nicht betroffenen "gesunden" Hirngewebes stattgefunden haben, wobei die ödemauslösenden Ursachen trotzdem fortbestehen können.

Zur direkten Hirngewebsanalyse müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- a) das Hirngewebe muß verfügbar sein (eine banal klingende Forderung, deren Bedeutung jedoch sofort erhellt, wenn der Vergleich mit einer Haut- oder Muskelbiopsie bzw. mit der Entnahme einer Blutprobe herangezogen wird);
- b) es soll ödematös verändert sein bzw. einer erfahrungsgemäß ödematösen Zone entstammen (auf diese Einschränkung wird im Verlauf der Diskussion noch zurückzukommen sein);
- c) der Zeitraum zur Vorbehandlung mit der zu untersuchenden Substanz muß ausreichend und vergleichbar groß gehalten werden können.

Das perifokale Hirnödem als das der Untersuchung zugrundeliegende Ödemmodell erfüllt diese Voraussetzungen:

- ad a) bei der chirurgischen Entfernung einer intrakraniellen Raumforderung - meist hirneigener Tumoren - muß sehr häufig angrenzendes Hirngewebe mitentfernt werden;
- ad b) erfahrungsgemäß ist dieses Gewebe ödematös verändert (100);
- ad c) im Gegensatz zu anderen, generalisierten Hirnödemen (posttraumatisch, toxisch) ist nach Diagnosestellung ein schnelles therapeutisches Eingreifen wegen akuter Lebensbedrohung nur ganz selten erforderlich.

Das Modell "perifokales Hirnödem" bietet also den Vorteil der direkten Überprüfbarkeit einer Hirnödemtherapie durch Gewebsanalyse am Menschen.

Die Nachteile auf der anderen Seite können unter dem Stichwort "mangelhafte Standardisierung" zusammengefaßt werden:

Schon der technische Vorgang der Gewebsentnahme muß aus verständlichen Gründen dem therapeutischen Vorgehen während der Operation untergeordnet sein. Dies drückt sich nicht nur in der Quantität des Untersuchungsmaterials aus - die darüber entscheidet, ob alle vorgesehenen Analysen durchgeführt werden können - sondern muß auch in der Qualität einen gewissen Niederschlag finden: die Einhaltung der Kriterien "perifokal" und "Entnahme gleich nach Duraöffnung" wird zwar angestrebt, eine dem Tierexperiment vergleichbare Standardisierung ist jedoch unter klinischen Bedingungen nicht zu erreichen.

In Frage zu stellen ist weiterhin die Einheitlichkeit des Versuchsmodells. Ein Vergleich mit den im Tierversuch angewandten Modellen (z. B. Hypoxie, Hypothermie, Commotio, Stoffwechsellinhibitoren, lokale Schädigung - Lit. u. Zusammenstellung bei BRENDEL - 11) ist beschränkt, da wir beim perifokalen Hirnödem immer mit mannigfaltigen und sich überlagernden Ödemursachen zu rechnen haben (Endothelschädigung, Hypoxie, Stase etc.). Ebenso beeinflußt die Beschaffenheit des "Focus" - in der vorliegenden Studie überwiegend hirneigene Tumoren - aufgrund der Unterschiede in Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumsform (verdrängend - infiltrierend - diffus) und Lokalisation die perifokalen Strukturen unterschiedlich (100).

Schließlich ist anzunehmen, daß Alter und Geschlecht des Patienten, Kreislauf- und Gefäßsituation, Primärgeschwulst bei cerebralen Metastasen etc. die Ausbildung des perifokalen Ödems ebenfalls unterschiedlich prägen, so daß sich eine sinnvolle weitere Differenzierung im Rahmen einer klinischen Untersuchung wohl nicht durchführen läßt. (Die zahllosen Unwägbarkeiten des täglichen Klinikbetriebes sind jedem in der klinischen Forschung Tätigen bekannt und seien nicht eigens erwähnt!) Obwohl also eine größere Unschärfe der Aussage in Kauf genommen werden muß, wurden die beiden Patientenkollektive der vorliegenden Studie - quantitativ und qualitativ einander ausreichend ähnlich - aus den genannten Gründen global miteinander verglichen.

II. Spirolacton beim Hirnödem - experimentelle und theoretische Grundlagen

Die dem Progesteron nahestehenden Spirolactone, von CELLA und KAGAWA 1957 synthetisiert (40), wirken kompetitiv hemmend auf den aldosteronabhängigen renalen Natriumtransport (51, 57, 78) und finden daher seit langem bei Krankheitsbildern, die mit einem sekundären Aldosteronismus einhergehen, ihre therapeutische Anwendung.

Die in dieser Studie untersuchte Substanz ist ein Gamma-Hydroxi-Carboxylsäurederivat aus der Spirolactongruppe, das wasserlöslich und somit injizierbar ist. Es führt den intern. Namen Kalium-Canrenoate (früher: Aldadiene-Kalium) und ist unter der Bezeichnung

"Aldactone pro injectione" im Handel.

In das Gesichtsfeld der Hirnödemporschung gerieten die Spirolactone aufgrund folgender Befunde und Überlegungen:

Die die Hirnödemporschung stark beeinflussende Hypothese, daß eine Störung aktiver, also energieabhängiger Ionentransport-mechanismen die Ursache zumindest eines intrazellulär gelegenen Ödems der Hirnrinde sei, beruhte auf folgenden experimentellen Grundlagen:

- Versuche mit Stoffwechsellinhibitoren wie 2.4-Dinitrophenol oder 6-Aminonicotinamid (2, 4), die Anwendung tiefer Hypothermie (72) oder arterieller Hypotension mit Gewebshypoxie (73) führten zu einer Natrium- und Wassereinlagerung in das Hirngewebe, teilweise bei gleichzeitigem Kaliumverlust. Astrozytäre Zellschwellungen in ödematösen Hirnrindenbezirken als mögliches morphologisches Substrat derartiger Transportstörungen konnten elektronenmikroskopisch beim Menschen (62, 89, 92) und auch tierexperimentell (6, 32, 34, 47, 85, 93) mehrfach nachgewiesen werden.

Andererseits wurden bei Zuständen mit gesteigertem intrakraniellen Druck klinisch (12, 13) und tierexperimentell (70) im Urin Elektrolytmuster gefunden, die auf eine erhöhte Aldosteronaktivität schließen lassen. Eine gesteigerte Aldosteronexkretionsrate im Urin konnte jedoch auch ohne dieses charakteristische Elektrolytmuster gemessen werden (50).

Ein Zusammenhang zwischen Hirnödem und dem Mineralcorticoid Aldosteron lag also nahe. Seine Rolle blieb jedoch zu klären; sollte ihm eine für das Hirnödem ursächliche bzw. unterhaltende Funktion zukommen, analog etwa der Ödembildung bei Patienten mit chronischer Herz- oder Leberinsuffizienz? Dafür sprach folgendes:

- Experimente mit dem - auch in der vorliegenden Studie verwendeten - Aldosteronantagonisten Kalium-Canrenoate ergaben, daß Tiere 24 h

nach einem Schädeltrauma keine Na- und Wassereinlagerung im Gehirn zeigten, wenn sie unmittelbar nach dem Trauma den Antagonisten erhalten hatten (3);

- die Gabe von Spirolacton konnte bei neurochirurgischen Patienten postoperativ eine Besserung des klinischen Zustandes bewirken (96).

Oder sollte der Aldosteroneinfluß vielmehr darin bestehen, einer intracerebralen Na- und Wassereinlagerung entgegenzuwirken? Diese gegenteilige Interpretation verlangten nämlich folgende Befunde von BAETHMANN u.a. (3):

- Tiere ohne Nebennieren zeigen nach Schädeltrauma eine höhere Na- und Wassereinlagerung als Tiere mit Nebennieren;
- werden Tiere ohne NN nach Schädeltrauma mit Aldosteron substituiert, so ist das posttraumatische Hirnödem geringer ausgeprägt;
- Tiere mit NN entwickelten trotz Trauma kein Hirnödem, wenn sie zusätzlich Aldosteron erhalten.

Somit stand man vor der - unvereinbar erscheinenden - Tatsache, daß sowohl Aldosteron als auch sein Antagonist der Hirnödementwicklung entgegenwirken. KOCZOREK stellte dazu folgende Arbeits-hypothese auf: die Antagonistenwirkung beruht auf einer Stimulierung des Agonisten Aldosteron, welcher für die Verhinderung der Na- und Wassereinlagerung verantwortlich ist (50).

Für die Unterstützung dieser Hypothese ist der Nachweis eines direkten Einflusses von Aldosteron auf das Hirngewebe wichtig. Folgende tierexperimentelle Befunde sprachen in diesem Sinne:

- WOODBURY u. KOCH fanden, daß Aldosterongabe bei Ratten eine Abnahme des Na/K - Quotienten im Hirngewebe bewirkt (99).
- Adrenalectomie führt bei Ratten zu einem erhöhten intracerebralen Na- und Wassergehalt, welcher durch Aldosteron- oder auch Glukocorticoids substitution verhindert wird (3);
- Aldosteron beeinflußt im Hirnrindengewebe von Ratten Enzyme des Intermediärstoffwechsels (5), welche nach den Befunden

anderer Autoren (43, 60) wahrscheinlich an der den aktiven Na-Transport stimulierenden Aldosteronwirkung an der Niere beteiligt sind.

Aldosteron scheint also im Hirngewebe seine charakteristische mineralotrope Wirkung zu entfalten. Gemäß der erwähnten Hypothese sollte unter Spirolacton die gleiche oder zumindest eine gleichsinnige Wirkung beobachtet werden. Hierzu lagen folgende Befunde vor:

- Spirolacton zeigte nur bei Tieren mit Nebennieren nach Schädeltrauma seine ödemverhindernde Wirkung, die demnach - bei dieser Versuchsanordnung - an die Anwesenheit von Aldosteron geknüpft zu sein scheint (3):
- REULEN fand in einer vorläufigen Studie am perifokalen Hirnödem von 5 neurochirurgischen Patienten, daß sich unter Kalium-Canrenoate nicht nur der Wasser-, sondern auch der Na-Gehalt in Rinde und Mark niedriger erwies als bei 5 unbehandelten Kontrollpatienten (74).

Es ist unschwer zu erkennen, daß die vorliegende Studie an die letztgenannte Untersuchung von REULEN unmittelbar anknüpft, und daß die in diesem Kapitel aufgeführten experimentellen Daten sowie die daraus gezogenen Folgerungen die Auswahl der untersuchten Parameter in den Gewebeproben beeinflussten: es wurden z. B. diejenigen Enzyme bestimmt, deren Aldosteronabhängigkeit an anderen Modellen bereits überprüft worden war.

An dieser Stelle erhebt sich die Frage, warum in der vorliegenden Studie der - vermutliche - Umweg über eine Versuchsserie mit Spirolacton gewählt wurde, wo doch nach einer Aldosteronwirkung "gefragt" werde.

Hierzu sei nochmals auf den hypothetischen Charakter des zitierten Wirkungsmechanismus hingewiesen, der nicht die Sicht auf durchaus andere denkbare Mechanismen (s. folg. Kap.) verstellen soll. Zudem handelt es sich bei den Spirolactonen um Substanzen, die seit Jahren in der Therapie vielfältig und mit entsprechend gut abschätzbarem Risiko eingesetzt werden, während noch keinerlei klinische Erfahrungen mit Aldosteron in pharmakodynamischen Dosen vorliegen.

III. Spirolacton beim Hirnödem - mögliche Wirkungsmechanismen

Gehen wir von der bekannten Wirkungsweise der Spirolactone aus - Hemmung des aldosteronabhängigen Na-Transportes der Niere - so wäre zunächst folgender Mechanismus naheliegend: eine Entlastung des ödematösen Hirngewebes auf diuretischem Wege, also ein unspezifisch renaler Effekt. Hierauf soll erst im nächsten Kapitel näher eingegangen werden, in dem die klinisch-chemische Verlaufskontrolle bei unseren Patienten diskutiert werden wird.

Zunächst jedoch einige Bemerkungen zu dem über Aldosteron führenden Wirkungsmechanismus:

Die Aldosteronproduktion wird unter Spirolactonmedikation nicht nur nicht gedrosselt (49), sondern stark stimuliert: Plasmarenin- und Plasmaaldosteronspiegel (24) sowie die 24-h-Aldosteronexkretionsrate steigen (28), die Zona glomerulosa der NNR hypertrophiert nach wenigen Tagen (39, 77). Verschiedene Autoren fanden

im NNR-Autopsiematerial Spirolacton-behandelter Patienten sog. "Spirolacton Bodies" und sahen sie als morphologisches Substrat einer verstärkten Aldosteronsynthese an (18, 38, 39). Ähnliche Strukturen fanden sich nach Spirolactongabe in der NNR von Ratte (25) und Hund (77).

In diesem Zusammenhang sei auf vorläufige Befunde einer derzeit laufenden Studie hingewiesen, in welcher die beobachtete Stimulation der Aldosteronsekretion sowohl der Lokalisation als auch des zeitlichen Abstandes wegen besonders interessant für die Beurteilung eigener Befunde ist: schon 15 Minuten nach Gabe von Kalium-Canrenoate zeigte sich bei diesem Versuch im Liquor cerebrospinalis eine deutlich erhöhte Aldosteronkonzentration (80). Während dieser letztgenannte, bis jetzt an drei Hunden erhobene Befund weiterer Absicherung bedarf, kann festgehalten werden : Spirolactongabe stimuliert offenbar die endogene Aldosteronproduktion.

Es schließt sich die Frage an: welche Wirkung kommt an welchem Erfolgsorgan - in unserem Fall Gehirn - zum Tragen? An der Niere steht sicherlich der Antagonismus im Vordergrund, obwohl bei fortgesetzter Spirolactonmedikation nach einiger Zeit (8-10 Tage) der reaktive Aldosteronismus die Antagonistenwirkung überspielen kann (26, 96). Ist der Antagonismus jedoch einzig der Niere vorbehalten oder auch an anderen aldosteronempfindlichen Geweben wirksam? Beispiele für einen selektiven Antagonismus sind in der Pharmakologie durchaus geläufig, z. B. Acetylcholin - Atropin am Darm und an der muskulären Endplatte; nach den Befunden von

LOSERT u.a. (59), die an adrenalektomierten Ratten durch Spirolacton den mineralotropen Effekt von Aldosteron auf Herzmuskel, Leber und Erythrozyten aufheben konnten, ist allerdings der Aldosteronantagonismus grundsätzlich auch extrarenal möglich. GALL u. a. (30) konnten dies an menschlichen Erythrozytenmembranen in vitro bestätigen. (Dagegen fand TANZ (91) am isolierten Herzmuskelpräparat der Katze keine Auslöschung des positiv inotropen Aldosteroeffektes durch Spirolacton; es wirkt im Gegenteil - unabhängig von Aldosteron - selbst positiv inotrop). Diese Befunde erlauben jedoch kein Urteil über einen wirksamen extrarenalen Aldosteronantagonismus in vivo bzw. bei intakter NNR. Für die extrarenale Spirolactonwirkung unter dieser Bedingung könnte folgender Befund von KOCZOREK u. a. (48) einen Hinweis geben: die Autoren beobachteten bei Patienten unter Spirolactonmedikation eine Verminderung des intrazellulären Na-Gehaltes des Erythrozyten (im Widerspruch zu LOSERT s.o.), deuteten dies allerdings als extrarenale Wirkung der "allgemein grenzflächenaktiven" Spirolactone; es kann sich jedoch ebenso gut um einen durch Spirolacton induzierten Aldosteroeffekt handeln, welcher in vitro oder nach Adrenalektomie natürlich nicht erwartet werden kann. Mit einem extrarenalen Aldosteronantagonismus läßt sich dieser Befund zumindest schwer vereinigen. Allerdings bietet der Erythrozyt als Modell zusätzliche Schwierigkeiten, da ein wichtiger Schritt im theoretischen Aldosteronwirkungsmechanismus nach EDELMAN (auf dessen Experimente noch einzugehen sein wird), nämlich die DNA-abhängige RNA-Synthese, mangels DNA-haltigem Kernmaterial nicht gegeben ist.

Über eine eventuelle Eigenwirkung der Spirolactone, d. h. Effekte, die weder an die Anwesenheit noch an die Hemmung von Aldosteron gebunden sind, ist noch wenig bekannt; dennoch muß auch dieser Punkt bei möglichen Wirkungen auf das Hirnödem berücksichtigt werden:

HIEMAYER u. KÄHLER konnten schon 1962 eine derartige Wirkungsweise sehr wahrscheinlich machen, indem sie einen antiphlogistischen Effekt des Spirolacton im Pyrexal-Hauttest nicht nur bei Patienten mit sekundärem Aldosteronismus, sondern auch bei einem Addison-Patienten und bei gesunden Versuchspersonen, deren endogene Aldosteronproduktion durch Metopyrapon gehemmt war, feststellten. (35). Die von LEBER und Mitarb. (55) gefundene spezifische Stimulierung pharmakaabbauender Enzyme der Rattenleber darf ebenfalls als aldosteronunabhängiger Effekt angesehen werden. Am Menschen konnte allerdings dieser Befund - zumindest für das oral appl. Spirolacton - nicht bestätigt werden (56); der Autor berichtet aber von einem Pat., bei dem das i.v.-Präparat Kalium-Canrenoate diesen Effekt hervorrief.

Auch Untersuchungen von CLARKSON u. LUCK (15) konnten - in vitro - eine aldosteronunabhängige Wirkungsweise wahrscheinlich machen, interessanterweise auf den Na-Zelltransport: Spirolacton wirkt ohne Aldosteronanwesenheit an tierischen und menschlichen Zellkulturen (auch Erythrozyten) depressiv auf den Na-Transport. NUTBOURNE u. a. (63), die das gleiche Phänomen an der isolierten Froschhaut beobachteten, konnten dabei zeigen, daß diese transportdepressive Wirkung nur bei höherer Spirolactonkonzentration in Erscheinung tritt. Genau zu dem gleichen Ergebnis gelangen auch GALL u.a. (30) mit den schon erwähnten in-vitro-Studien an menschlichen Erythrozytenmembranen.

Einen weiteren aldosteronunabhängigen Effekt zeigten TANZ u. KERBY am isolierten Herzmuskel der Katze: Spirolacton wirkt positiv inotrop (30).

Die Voraussetzung für eine direkte Wirkung der Spirolactone im Gehirn stellt die Überwindung der sog. "Blut-Hirn-Schranke" dar - wie immer man dieses selektiv den Eintritt verschiedener Substanzen in das Hirngewebe bzw. den Liquor cerebrospinalis, regelnde System definieren mag (14, 19) - :

Für das i.v.-Präparat Kalium-Canrenoate konnte dies erst in jüngster Zeit mittels radioaktiv markierter Substanz am Hund nachgewiesen werden (84).

Für eine aldosteronunabhängige Wirkung von Spirolacton auf das Gehirn sprechen auch neuere Untersuchungen von SIMON u. a. (87) an intakten und adrenalectomierten Hunden : die Autoren fanden charakteristische, dosisabhängige und reproduzierbare EEG-Veränderungen unmittelbar nach Gabe von Kalium-Canrenoate. Bei Patienten mit multipler Sklerose, deren EEG vorher bereits leichte pathologische Veränderungen aufgewiesen hatte, ergab sich unter Kalium-Canrenoate-Infusion eine vorübergehende Betonung dieser Veränderungen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf eine eigene Beobachtung hingewiesen: über die Hälfte des vorbehandelten Kollektivs zeigte in den ersten Tagen der Medikation Nebenwirkungen, die innerhalb 30 Min. nach der Kurzinfusion einsetzten, maximal wenige Stunden

dauerten und von leichter Benommenheit, Schweißausbruch und Hyperventilation bis zu Nausea und Erbrechen reichten; in zwei Fällen wurde auch Krampfneigung beobachtet. Interessanterweise waren diese Erscheinungen in der postoperativen Phase trotz fortgeführter Medikation nicht mehr zu beobachten. Auch eine Dosisabhängigkeit ließ sich bei diesen Patienten nicht nachweisen. Wichtig ist hier der unmittelbare zeitliche Zusammenhang, der - nach allem was wir über den Aldosteronwirkungsmechanismus wissen - aldosteron-bedingte oder -antagonistische Effekte als Erklärung für diese Phänomene sehr unwahrscheinlich macht und eher auf eine direkte Beeinflussung vegetativer Zentren schließen läßt.

In ähnlicher Richtung gehen die Befunde von FERLINZ u.a. (22), die bei Patienten mit chronischer kompensierter respiratorischer Azidose eine signifikante Verbesserung von PO_2 und PCO_2 bei Senkung des Standard-Bikarbonats unter Kalium-Canrenoate fanden und - neben einer Aldosteronstimulation - einen direkt das Atemzentrum erregenden Mechanismus - analog dem chemisch verwandten Progesteron - zur Diskussion stellen. GROSS u. HOFFMANN (31) konnten dagegen bei gesunden Probanden mit dem oral appliz. Spirolacton keine Veränderung des PCO_2 beobachten; der Säure-Basen-Haushalt tendierte - gemäß der aldosteronantagonistischen Eigenschaft - in Richtung metabol. Azidose. Eventuell spielen hier - wie bei den genannten in-vitro-Untersuchungen - neben unterschiedlicher Dosierung auch unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen eine Rolle, die sich aus der andersartigen Pharmakodynamik des

oralen gegenüber dem i.v.-applizierbaren Spirolactonderivat ergeben (41, 79). Diese könnte die zentrale Stimulation bzw. Toxizität des i.v.-Präparates Kalium-Canrenoate erklären.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die eigenen Befunde auch unter dem Aspekt einer aldosteronunabhängigen Wirkung der Spirolactone auf das ZNS gesehen werden müssen.

IV. Prae- und postoperative Urin- und Plasmaelektrolytmuster bei neurochirurgischen Patienten unter Spirolacton-Behandlung

Die täglichen laborchemischen Bestimmungen unter der Spirolacton-medikation dienten - neben der Überwachung der Patienten - zwei unterschiedlichen Fragestellungen:

1. praeoperativ sollten aus den Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes durch Spirolacton Rückschlüsse auf dessen Wirkungsweise beim perifokalen Hirnödem gewonnen werden;
2. postoperativ sollte der Vergleich mit anderen Studien anhand des nunmehr vorliegenden Modells "posttraumatisches Hirnödem" gezogen werden können.

Die Umkehr des Na/K-Quotienten im Urin gilt als relativ sicheres Zeichen eines akuten Aldosteronismus. LLAURADO (58) und später KROCK (52) konnten eine deutliche Korrelation zwischen Aldosteron-exkretionsrate im 24-h-Urin und dem Na/K zeigen; von FOSSATI u.a. (27) wird diese Abhängigkeit allerdings bestritten: Messungen mit einer Dünnschichtchromatographiemethode ergaben bei Schädel-Hirn-Verletzten eine nur inkonstante oder vorübergehend erhöhte Aldosteron-

exkretionsrate im Urin, die in keinem Zusammenhang mit der ebenfalls regelmäßig beobachteten Umkehr des Na/K-Quotienten stand. Eine solche Umkehr nach größeren Operationen (64) oder bei akut gesteigertem intrakraniellen Druck (12, 13) einerseits und eine bei diesen Zuständen beobachtete vermehrte Aldosteroninkration (37) bzw. -ausscheidung (50, 52, 58, 68) andererseits, ist jedoch das übereinstimmende Ergebnis vieler Autoren. Auf die methodischen Schwierigkeiten der Aldosteronbestimmung, vor allem im Plasma, sei jedoch hingewiesen.

Beide Patientenkollektive der vorliegenden Studie zeigen praeoperativ weder im Plasma noch im Urin Elektrolytmuster, die auf einen verstärkten Aldosteroneinfluß schließen lassen könnten, obwohl bei der Mehrzahl der Patienten klinische Hirndruckzeichen vorhanden waren. Eine erhöhte Aldosteroninkretion ist dennoch nicht ausgeschlossen. KOCZOREK und Mitarb. konnten bei Patienten mit "Pseudotumor cerebri" zeigen, daß trotz normalem, d.h. über 1.0 liegenden, Urin-Na/K-Quotient eine vermehrte Aldosteronausscheidung nachweisbar ist (50). Die Autoren führen dies auf das renale "escape"-Phänomen zurück: bei chronisch erhöhter Aldosteroneinwirkung schwindet der mineralotrope Effekt auf die dafür empfänglichen renalen Zellen (69).

Anhand der praeoperativen Verlaufskontrolle ist zunächst die Frage nach einer unspezifisch renalen Wirkungsweise von Kalium-Canrenoate zu beantworten, welche für die Verminderung des perifokalen Hirnödems verantwortlich wäre. Die quantitative Erfassung der Wasser- und Na-Elimination ist für die Beurteilung des Therapieerfolges bei cardial oder renal bedingten Ödemen sicherlich geeignet;

beim Hirnödem kann sie jedoch kein Kriterium sein, da es auch in seiner schweren generalisierten Form bereits durch Flüssigkeits- u. Na.-Einlagerung von nur 150 - 200 ml bzw. 50 - 70 mval hervorgerufen werden kann (74). Bei diesen geringen Mengen ist der Befund einer leichten Natriurese bei etwa gleichbleibendem Urinvolumen unter Kalium-Canrenoate in den ersten drei Tagen ohne jede Aussagekraft für etwaige Veränderungen im perifokalen Hirngewebe. Ein unspezifisch renaler Effekt ist somit zwar nicht auszuschließen, jedoch sehr unwahrscheinlich. Für das gewählte Patientengut stellt die Substanz - zumindest innerhalb des ca. 8-tägigen Beobachtungszeitraumes - kein "potentes" Diuretikum im herkömmlichen Sinne dar.

Damit wird gleichzeitig eine andere in unserem Zusammenhang wichtige Frage angeschnitten, nämlich die nach einer natürlichen Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems durch Hypovolämie und Hyponatriämie, wie sie nach Gabe starker Saluretika wie Furosemid, Etacrynsäure u.a. ausgelöst wird (95). Keines dieser beiden Kriterien, auch keine Hyperkaliämie als weiterer natürlicher Stimulus, ist bei den Spirolactonpatienten bis zum OP-Beginn nachzuweisen. Wird daher eine Aldosteronwirkung auf das perifokale Hirnödem postuliert, so müßte sie bei diesen Patienten durch direkte Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und nicht auf dem Umweg über die genannten natürlichen Auslöser hervorgerufen worden sein; zumindest treten diese klinisch nicht in Erscheinung.

Dem postoperativen Verlauf liegt - wie gesagt - ein anderes Hirnödemmodell zugrunde, dem im Rahmen dieser Studie nicht das primäre Inter-

esse gelten konnte. Trotzdem sollen die erhaltenen Daten mit Befunden anderer Autoren verglichen werden, wenn auch in unserem Fall auf die Registrierung klinischer Eindrücke verzichtet wurde. (Es sei jedoch erwähnt, daß LANKSCH bei den mit Spirolacton vorbehandelten Patienten der Münchner Neurochirurgischen Universitätsklinik eine im Mittel kürzere Verweildauer auf der Wachstation feststellte (54)).

Über die Wirkung der Spirolactone nach Kraniotomie (96) und/oder Schädel-Hirn-Trauma (26, 61) liegen unterschiedliche Beurteilungen vor: WESEMANN u. PIA (96) zeigen die Verbesserung von Na- und K-Bilanzen und weisen auf die Korrelation zwischen Ausmaß der Bilanzstörungen und Schweregrad des klinischen Verlaufes hin, während FOSSATI und Mitarb. (26) der ebenso beobachteten Na/K-Erhöhung keinerlei prognostische Bedeutung zumessen und in einer Normalisierung des zuvor erniedrigten Plasma-Kaliums den günstigen Effekt der Medikation sehen, der eventuell auch der von denselben Autoren nachgewiesenen K-Verarmung der geschädigten Hirnzelle entgegenwirke (eine geringe postoperative Erhöhung des Plasma-Kalium unter Spirolacton konnte auch im eigenen Patientengut beobachtet werden). MANSUY u. FISCHER rücken die zum Teil "spektakulären" klinischen Verbesserungen 2 bis 3 Tage nach Medikationsbeginn in den Vordergrund; sie traten noch vor der Normalisierung des Na/K-Quotienten ein und wurden auch ohne diese angetroffen (61).

An eigenem Patientengut ist zu erkennen, daß das Operationsereignis - durch Spirolactongabe kaum beeinflusst - aufgrund einer erhöhten

K-Ausscheidung zu einer Erniedrigung des Na/K im Urin führt; wenn hierbei auf einen postoperativen Aldosteronismus bei beiden Gruppen geschlossen werden darf, so muß konstatiert werden, daß der Antagonist - schon praeoperativ gegeben - immerhin eine schnellere postoperative Normalisierung bewirkt. Die gleiche Beobachtung machte HOFFMEISTER bei Operationen am offenen Herzen (36) - wobei allerdings eine geringere Dosierung (600 mg/die) verwandt wurde -, ohne sich für die klinische Bedeutung festlegen zu wollen.

V. Wasser- und Elektrolytgehalt des perifokalen Hirnödems unter dem Einfluß von Spirolacton

Das übereinstimmende Ergebnis zahlreicher Tierversuche über das Hirnödem - auf verschiedenste Weise erzeugt - ist ein erhöhter Wasser- und Natriumgehalt des Hirngewebes (1, 2, 4, 6, 16, 34, 42, 72). Befunde von PAMPUS u. FRONHÖFER (65) sowie REULEN u. Mitarb. (75) zeigen, daß dies auch für das perifokale Hirnödem des Menschen gilt. Die letztgenannte Untersuchung sei wegen der Ähnlichkeit der Methodik den eigenen Befunden gegenübergestellt (Tab. 4); zunächst sollen die Werte von Kontrollpatienten mit den Werten verglichen werden, die REULEN u. Mitarb. als "ödematös" klassifizierten; hierbei fällt auf, daß die eigenen Patienten hinsichtlich des Wasser- und Na-Gehaltes in Rinde und Mark eine wesentlich geringere Ödemansammlung in den perifokalen Strukturen aufweisen. Für das Gewebs-Kalium wird nur im Markbereich ein

niedrigerer Gehalt beobachtet, der gegenüber dem REULENschen Vergleichswert für Ödempatienten noch stärker ausgeprägt ist.

Die offensichtliche Diskrepanz erklärt sich folgendermaßen:

für die genannten Autoren war neben dem Kriterium "perifokal - fokusentfernt" auch das Kriterium "makroskopisches Aussehen" entscheidend für die Klassifizierung "ödematös - normal".

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen gestattet diese Verfahrensweise nicht. Es sei daher nochmals darauf hingewiesen, daß die regelmäßige ödematöse Veränderung des perifokalen Gewebes eine mehr oder weniger begründete Annahme ist.

Scheint also einerseits das perifokale Hirnödem des Kontrollkollektivs durchschnittlich nicht sehr stark ausgeprägt, so zeigt andererseits ein Vergleich des Na- und H₂O-Gehaltes der Spirolacton-Patienten mit den REULENschen Werten für fokusentferntes, makroskopisch normales Gewebe (nach Angabe der Autoren hauptsächlich aus Lappenresektionen stammend), daß unter Spirolacton nicht mehr vom Vorliegen eines perifokalen Hirnödems gesprochen werden kann; im Rindenbereich werden sogar vergleichsweise "subnormale" Werte erreicht.

Da - ebenfalls von REULEN u.a. - schon Befunde über Kalium-Carenoate beim Hirnödem vorliegen (74), die an fünf Kraniotomiepatienten gewonnen wurden (praeoperative Dosis: 5 Tage lang 600 mg/die), seien auch sie mit eigenen Ergebnissen verglichen (Tab. 5) - es sind nur Differenz-, keine Absolutwerte angegeben - :

	H ₂ O		Natrium		Kalium	
	(%)		(mval / kg Tr. G.)			
	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark
Ödem (REULEN 1969)	82.97	81.74	462	451	394	257
eigene Kontrolll.	81.85	78.07	316	356	467	233
fokusentf. Gew. (REULEN 1969)	81.20	76.65	310	310	463	283
Spirolacton-Pat.	80.34	77.42	288	307	456	252

Tab. 4 Vergleich eigener Befunde mit einer Veröffentlichung von REULEN u. Mitarb. 1969 (75). Ödemwerte sind dabei den eigenen Kontrollpatienten gegenübergestellt, während fokus-entferntes Gewebe mit den Ergebnissen der eigenen Spirolactonpatienten verglichen wird.

	H ₂ O		Natrium	
	(%)		(mval / kg Tr.G.)	
	Rinde	Mark	Rinde	Mark
REULEN u.a. (1968)	- 1.4	- 1.7	- 75	- 60
Dosis: 5 x 600 mg/die	n=5	n=5	n=5	n=5
eigene Ergebnisse	- 1.5	- 0.65	- 30	- 50
Dosis: 3 x 1000 mg/die	n=16	n=15	n=11	n=11

Tab. 5 Mittlere Reduzierung von Gewebswasser (%) und -Natrium (mval/kg Tr.G.) unter Vorbehandlung mit Kalium-Canrenoate. Vergleich einer Untersuchung von REULEN u.a. (74) (1968) mit eigenen Befunden.

Die mittlere H_2O -Reduzierung in der Rinde mit ca. 1.4 % zeigt eine gute Übereinstimmung, während der Wert von durchschnittlich 1.7 % im Mark am eigenen, größeren Patientengut nicht bestätigt werden kann; die Verringerung des Na-Gewebsgehaltes der Rinde ist ebenfalls schwächer ausgeprägt.

Weiterhin ergibt auch eine isolierte Betrachtung der eigenen Befunde, daß Spirolacton eine wichtige Voraussetzung zur Verhinderung des - bei der osmotischen Hirnödeme-Therapie beobachteten - "rebound"-Effektes (53, 71, 81) erfüllt: H_2O - und Na-Gehalt des Hirngewebes verringern sich, es bleibt kein osmotischer Gradient Hirngewebe-Kreislauf bestehen.

Die immer wieder gefundene enge Korrelation der beiden Parameter H_2O und Natrium (3, 71, 74, 75) wird durch die eigenen Ergebnisse bestätigt; zudem erlauben die errechneten Regressionsfunktionen eine Aussage über das Ödemmodell: einem Mehrgehalt von 100 mval Na/kg Tr.G. entspricht in der grauen Substanz ein 3.4 % höherer Wassergehalt (Kontrollkollektiv: 4.1 %) gegenüber 4.7 % (Kontroll. 4.7 %) mehr Flüssigkeit in der weißen Substanz. Liegt dieser Befund auch nicht in der von REULEN u.a. (74, 75) gefundenen Größenordnung, so unterstützt er doch die Annahme für das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Ödemformen beim perifokalen Hirn-ödem: das intrazelluläre Rindenödem und das extrazelluläre Marködem.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Kalium-Canrenoate können anhand der Wasser- und Elektrolytbefunde zusammenfassend folgende Aussagen gemacht werden:

Bei einer über Aldosteron führenden Wirkungsweise sollte eine intrazelluläre H_2O -Einlagerung in der grauen Substanz stärker beeinflußt werden als das extrazelluläre Ödem im Marklager; die vorliegende Untersuchung scheint dies zu bestätigen.

Auf einen aldosteronunabhängigen Effekt der Spirolactone in Form einer depressiven Wirkung auf den Na-Zelltransport (15, 30, 63) deutet ebensowenig hin wie auf einen Aldosteron-antagonismus auf der Ebene des Hirngewebes: in beiden Fällen sollte eine Zunahme des Na-Gehaltes zumindest in der Hirnrinde resultieren. Andere denkbare Wirkungsmechanismen (s. Kap. 3) bleiben von dieser Feststellung unberührt.

VI. Enzyme des Intermediärstoffwechsels im perifokalen Hirngewebe unter Spirolacton.

Um die Hypothese zu überprüfen, daß die günstige Spirolactonwirkung auf einen Aldosteroneinfluß im Gehirn zurückzuführen sei, wurde die spezifische Aktivität einiger Enzyme des Intermediärstoffwechsels bestimmt, denen eine Rolle bei z. Zt. diskutierten Aldosteronwirkungsmechanismen zugeschrieben wird.

Untersuchungen über die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt (17), Versuche mit H_3 -markierten Nukleotiden an Rattenniere (23) und Krötenblase (67) sowie mit Hemmstoffen der Proteinsynthese (97, 98) machten wahrscheinlich, daß Aldosteron seine mineralotrope Wirkung aufgrund einer Enzyminduktion entfaltet. Während SHARP u. LEAF (88) die Synthese einer Permease annahmen, welche die Na-Permeabilität der Zellmembran erhöhen soll, gelangten EDELMAN u.

Mitarb.(21) zu der Ansicht, daß Aldosteron über die Synthesesteigerung von Enzymen des Citratzyklus Zelltransportmechanismen mehr metabolische Energie zur Verfügung stelle.

Abgesehen davon, daß EDELMANs Theorie in besserem Einklang mit der extrarenalen mineralotropen Aldosteronwirkung steht, da eine Abnahme des intrazellulären Na-Gehaltes unter Aldosteron der übereinstimmende Befund anderer Autoren ist (20, 59), wurden die theoretisch geforderten Enzymaktivitätssteigerungen tatsächlich gemessen: für das CE, die NADP-IDH und GLDH an der Rattenniere (43), darüber hinaus auch für die MDH und die GOT an der Froschhaut-Mucosa (45); Enzyme der Glycolyse zeigten sich unbeeinflußt. Außerdem ergab sich eine - auch zeitliche - Korrelation zwischen der Aktivitätszunahme des CE und dem gesteigerten Na-Transport (45) bzw. dem Na/K-Quotienten im Urin (46). Offen bleibt allerdings noch, ob die Enzymaktivitätsänderung tatsächlich von einer Energie-Mehrbereitstellung begleitet wird; neuere Untersuchungen von KIRSTEN u.a. (46) über Pyridinnukleotid-Redoxpaare an adrenalectomierten Ratten lassen sich jedoch mit der Forderung nach einer vermehrten Bildung von NADH unter Aldosteron vereinen. Aus den Befunden von BARTELHEIMER u.a. an der Rattenleber (9) geht hervor, daß der Aldosteronwirkungsmechanismus auch an extrarenalen Strukturen nicht grundsätzlich anders sein dürfte.

Wäre in der vorliegenden Studie Aldosteron statt seines Antagonisten verabfolgt worden, so ließen sich die eigenen Befunde relativ zwanglos in die eben genannte Richtung einordnen, welche durch die erwähnten Ergebnisse von BAETHMANN u.a. (5) auch für das Hirngewebe maßgeblich zu sein scheint: Adrenalectomie erzeugt im Rattenhirn eine Abnahme der spezif. Aktivität der NADP-IDH, der GLDH und der GOT, während Aldosteronsubstitution diese Aktivitäten praktisch wieder normalisiert (leider war auf die Bestimmung des "Startenzyms" im Citratzyklus, des CE, verzichtet worden). Zwar ergeben sich im

Vergleich zu dieser letztgenannten Studie Unterschiede für die MDH und GOT, welche bei den eigenen Patienten unter Kalium-Canrenoate erhöht bzw. erniedrigt gefunden wird, doch läßt sich das Enzymmuster insgesamt mit der Vorstellung eines Aldosteroneinflusses auf das perifokale Hirngewebe vereinen.

Da dieser Effekt jedoch unter der Medikation eines Aldosteronantagonisten sichtbar wird, bleiben neben dem - allerdings naheliegenden - Umweg über eine Aldosteronstimulation noch andere Möglichkeiten zu diskutieren:

Ein aldosteron-antagonistischer Effekt auf der Ebene des Hirngewebes erscheint - wie bereits bei den Wasser- und Elektrolytbefunden - sehr unwahrscheinlich, da Spirolacton nicht nur aldosteronbedingte Elektrolytverschiebungen (59), sondern auch die Enzyminduktion, zumindest für das CE, aufzuheben vermag, wie die neueren Befunde von KIRSTEN u.a. an adrenaletomierten Ratten zeigen (46). Das erlaubt gleichzeitig die Aussage, daß dieses Enzym durch Spirolacton selbst wahrscheinlich nicht stimuliert wird. Weitere Literaturbefunde über eine eventuelle aldosteronunabhängige Spirolactonwirkung auf Enzyme des Citratzyklus liegen z. Zt. nicht vor; die erwähnte Stimulierbarkeit mikrosomaler arzneimittelabbauender Enzyme der Rattenleber (55, 56) ist in diesem Zusammenhang nicht relevant.

Unabhängig davon, wodurch die Enzyminduktion hervorgerufen wurde, ist die Frage nach den resultierenden Effekten zu stellen; ihre - noch nicht bewiesene - Rolle beim aldosteronabhängigen Zelltransport

wurde erörtert. Die eigenen Enzymbefunde sind teilweise mit erheblicher Streuung belastet; trotz erkennbarer Tendenz zu einer Energiestoffwechselaktivierung ist der Schluß auf einen - spiro-lactoninduzierten - Aldosteroneinfluß sicher nicht ohne Problematik, umsomehr muß es das Herausgreifen eines Einzelbefundes sein; zur besonders ausgeprägten durchschnittlichen Aktivitätssteigerung der GLDH sei aber noch folgendes angemerkt: Über zwei Drittel der vom Gehirn aufgenommenen Glucose wird zunächst in Aminosäuren überführt (8), wobei dem Übergang von alpha-Ketoglutarat in Glutamat die größte Bedeutung zukommt (29). Glutamat ist über seine weiteren Umbauprodukte gamma-Amino-Buttersäure (GABA) und Succinyl-Semialdehyd direkt mit dem Citratzyklus verbunden, so daß ein für das Gehirn charakteristischer "GABA-Shunt" in der Größenordnung von etwa 8 % des Citratzyklusumsatzes resultiert (7, 33, 66). Nach Untersuchungen von VAN HARREFFELD spielt das Glutamat - wenn es in den extrazellulären Raum gelangt - bei Zuständen mit einer vermehrten Einlagerung von Natrium, Chlorid und Wasser in zelluläre Elemente des ZNS möglicherweise eine Rolle bei der Permeabilitätsveränderung der Hirnzellmembran (84). Verschiebungen im Metabolismus von Glutamat, wie sie sich in der Enzymaktivitätssteigerung ausdrücken, beanspruchen deshalb gerade im Gehirn besonderes Interesse; Anknüpfungspunkte zur Hirnödemtherapie bleiben jedoch vorerst noch spekulativ.

VII. Labile Stoffwechselmetabolite im perifokalen Hirnödem des Menschen

Aus zwei Gründen liegen bisher keine verlässlichen Angaben über

den normalen Gehalt labiler Stoffwechselmetabolite im menschlichen Hirngewebe vor: zum einen ist "normales" Hirngewebe verständlicherweise nicht zugänglich, zum anderen stehen aufgrund der überaus schnellen Veränderung der Metabolite unter hypoxämischen Bedingungen (44) der Gewebsentnahme und Fixierung methodische Schwierigkeiten entgegen, die sich unter den Erfordernissen eines neurochirurgischen Eingriffes am Menschen vervielfachen. Die in der vorliegenden Studie verwendete Kryostanze nach SCHMIEDEK (82) erlaubt jedoch ein den Wissenschaftler wie den Neurochirurgen befriedigendes methodisches Vorgehen.

Auf einen Vergleich eigener Werte mit Absolutwerten aus Tierversuchen und den wenigen Patientenstudien sei aus den genannten Gründen verzichtet. Als Anhalt für die Größenordnung der mit der neuen Methode gewonnenen Werte, gleichzeitig als Richtmaß für das - offenbar nur gering - geschädigte Gewebe beider Kollektive, mag der Lactat-Pyruvat-Quotient eines Patienten mit Hirnrindennekrose dienen, der von SCHMIEDEK u.a. (83) mit ca. 47 angegeben wird; der Lactat/Pyruvat-Quotient ist in etwa dem cytoplasmatischen NADH/NAD^+ -System korreliert (86) und deshalb ein relativ verlässlicher Indikator für eine hypoxämische Stoffwechsellage. Experimente am Ratten- und Hundehirn zeigen, in welcher Größenordnung anämische bzw. hypoxische Noxen liegen müssen, um einschneidende Veränderungen des Metabolitmusters zu bewirken (76, 86): O_2 -Partialdruck unter ca. 40 Torr, mittlerer arterieller Blutdruck unter 30 mm Hg (für die energiereichen Phosphate CP und ATP stellen beide Werte eine Schwelle dar, bis zu deren Erreichen sie relativ konstant bleiben; in gleichem Maße trifft dies

für den Lactat/Pyruvat-Quotienten nur bei O_2 -Partialdruckerniedrigung zu, während hypovolämische Blutdrucksenkung schon bald einen langsamen Anstieg hervorruft).

Die eigenen Metabolitbefunde erlauben aufgrund der breiten Streuung der Einzelwerte und der geringen Fallzahl keine Aussage darüber, ob Spirolacton zu einer Verbesserung der energetischen Stoffwechsellaage im perifokalen Hirnödem führt; allerdings scheinen bei beiden Kollektiven in diesen Arealen auch keine erheblichen hypoxämischen Störungen vorzuliegen. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß - im Gegensatz zu Enzymaktivitätsmessungen - eine derartige "Momentaufnahme" wenig über mögliche dynamische Vorgänge im Sinne z.B. einer Änderung der Umsatzgeschwindigkeit aussagen kann. Sicherlich bedarf es noch größerer Erfahrung über den menschlichen Hirnstoffwechsel unter normalen und pathologischen Bedingungen, um den Stellenwert derartiger Metabolituntersuchungen bei der Objektivierung eines Therapieerfolges richtig einschätzen zu können.

VIII. Stellenwert von Spirolacton in der Hirnödemtherapie.

Das Ausmaß der Reduzierung von Wasser und Natrium im perifokalen Hirngewebe unter Kalium-Canrenoate ist sicherlich nicht als "spektakulär" zu bezeichnen; in der Therapie akut bedrohlicher Hirnödemformen wird die - rein symptomatische - Osmotherapie neben der eventuellen neurochirurgischen Intervention zunächst kaum zu ersetzen sein. Es ist jedoch nicht zu leugnen, daß mit einer klinisch gut eingeführten Substanz im therapeutischen "Zielgebiet" - also nicht etwa palliativ - Veränderungen bewirkt werden, für die die Bezeichnung "causale Therapie" noch zu weitführend, allerdings auch nicht mehr völlig spekulativ erscheint: die mögliche Beeinflussung gestörter Ionentransportmechanismen als Ödemursache durch Kalium-Canrenoate wurde aufgezeigt und diskutiert. Ausmaß und Vertretbarkeit der Nebenwirkungen als ein weiteres wichtiges Kriterium für die klinische Anwendung rechtfertigen die Spirolactontherapie des Hirnödems.

Klinische Erfahrungen mit Aldosteron in pharmakodynamischen Dosen bleiben abzuwarten; die theoretischen Grundlagen und bislang erhobenen experimentellen Befunde hierzu wurden ausführlich erörtert. Nicht zuletzt die eigenen, nunmehr im klinischen Versuch erzielten Ergebnisse lassen den Einsatz des Mineralcorticoids logisch und vielversprechend erscheinen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß des i.v.-Präparates Kalium-Canrenoate aus der Spirolactongruppe auf das perifokale Hirnödem neurochirurgischer Patienten wurde anhand intraoperativ gewonnener Gewebeproben und klinisch-chemischer Verlaufskontrollen untersucht und mit den Werten nicht vorbehandelter Patienten verglichen.

Gegenstand der Gewebsanalyse - getrennt in Hirnrinde und -mark untersucht - waren Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt sowie die spezifische Aktivität einiger Enzyme des Intermediärstoffwechsels (GAPDH, CE, IDH, GLDH, MDH, GOT). Außerdem wurde die Gewebskonzentration einiger Stoffwechselmetabolite (ATP, ADP, AMP, Kreatin-P, Lactat, Pyruvat) der Hirnrinde verglichen.

Prae- und postoperative Kontrollen der Serum- und Urinkonzentrationen von Na und K sollten - neben der klinischen Überwachung - weitere Hinweise zum Wirkungsmechanismus der Substanz geben.

Unter Spirolacton erweist sich der Wassergehalt des perifokalen Gewebes in Rinde (signifikant) und Mark erniedrigt; ebenso findet sich eine Reduzierung des Natriumgehaltes bei geringer Beeinflussung des Gewebs-Kalium. Die enge Korrelation von Wasser- und Na-Gehalt wird aufgezeigt; das Vorhandensein unterschiedlicher Ödemformen in Rinde und Mark scheint sich zu bestätigen.

Die spezifische Aktivität der dem Zitronensäurezyklus angehörigen Enzyme sowie der Glutamatdehydrogenase wird durch Spirolacton gesteigert.

Bei den untersuchten Stoffwechselmetaboliten finden sich keine wesentlichen Unterschiede in beiden Kollektiven.

Serum- und Urinbefunde machen eine Wirkungsweise der Substanz im Sinne einer Entwässerungstherapie unwahrscheinlich.

Neben der Brauchbarkeit des verwandten Ödemmodells werden die erhobenen Befunde hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Spirolacton auf das perifokale Hirnödem diskutiert:

Die durch verschiedene - und im einzelnen angeführten - Experimente gestützte Hypothese, daß es sich um eine Spirolacton-induzierte Aldosteronwirkung handele, kann mit dieser Versuchsserie am Menschen weiter bekräftigt werden und läßt einen Therapieversuch mit Aldosteron gerechtfertigt und vielversprechend erscheinen. Daneben ergeben sich aber auch Hinweise für eine eigenständige Wirkung von Spirolacton, auf dessen Stellenwert in der Hirnödemtherapie abschließend eingegangen wird.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEU, F.P., R. KATZMAN, R.D. TERRY:
Fine structure and electrolyte analysis of cerebral edema induced by alkyl-tin intoxication.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 22 (1963), 536
2. BAETHMANN, A.:
Die Störung des Kationentransportes beim Hirnödem.
Inaugural-Dissertation, München (1968)
3. BAETHMANN, A. Kh.R. KOCZOREK, H.R. REULEN, W. WESEMANN, H.F. HOFFMANN, A. ANGSTWURM, W. BRENDDEL:
Die Beeinflussung des traumatischen Hirnödems durch Aldosteron, Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexperiment. In: BOCHERL, E.S. (ed.): Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes (Schattauer, Stuttgart - New York, 1968)
4. BAETHMANN, A., H.J. REULEN, W. BRENDDEL:
Die Wirkung des Antimetaboliten 6-Aminonicotinamid (6-ANA) auf Wasser- und Elektrolytgehalt des Rattengehirns und ihre Hemmung durch Nikotinsäure.
Z. ges. exp. Med. 146 (1966), 413
5. BAETHMANN, A., W. WESEMANN, W. BRENDDEL:
Enzymaktivitäten in der Großhirnrinde von adrenalectomierten Ratten und ihre Beeinflussung durch Aldosteron und Dexamethason.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300 (1968), R 37
6. BAKAY, L., J.C. LEE:
Cerebral edema
Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1965
7. BALAZS, R., Y. MACHIYAMA, B.J. HAMMOND, T. JULIAN, D. RICHTER:
The operation of the γ -aminobutyrate bypath of the tricarboxyl acid cycle in brain tissue in vitro.
Biochem. J. 116 (1970), 445
8. BARKULIS, S.S., A. GEIGER, Y. KAWAKITA, V. AGUILAR:
A study on the incorporation of 14 -C derived from glucose into the free amino acids of the brain cortex.
J. Neurochem. 5 (1960), 339
9. BARTELHEIMER, H.K., W. LOSERT, G. SENFT, R. SITT:
Hemmung der extrarenalen Wirkung von d-Aldosteron durch Actinomycin D.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 258 (1967), 372

10. BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. (1962)
11. BRENDEL, W. H.J. REULEN:
Kationentransport und experimentelles Hirnödem.
In: KROCK, W. (ed.): Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte; Urban und Schwarzenberg (1968)
12. BRILMAYER, H., F. MARGUTH:
Störungen im Zwischenhirn-Hypophysensystem bei Hirntumoren.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 176 (1957), 441
13. BRILMAYER, H., R.A. FROWEIN:
Eiweiß- und Elektrolytveränderungen in Blut und Urin während des akuten Stadiums nach Schädel-Hirnverletzungen und nach Hirnoperationen.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 294 (1960), 205
14. BROMAN, T., O. STEINWALL:
Model of the blood-brain barrier system. In:
J. KLATZO, F. SEITELBERGER (eds.): Brain Edema;
Springer, Wien - New York (1967)
15. CLARKSON, E.M., V.A. LUCK:
The effect of spironolactone on sodium transport in the absence of aldosterone.
Clin. Sci. 39 (1970), 16 P
16. CLASEN, R.A., H.H. SKY-PECK, S. PANDOLFI, I. LAING, G.M. HASS:
The chemistry of isolated edema fluid in experimental cerebral injury. In: J. KLATZO, F. SEITELBERGER (eds.): Brain Edema
Springer, Wien - New York (1967)
17. CRABBÉ, J.:
Stimulation of active sodium transport across the isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal.
Endocrinology 69 (1961), 673
18. DAVIS, D.A., N.M. MEDLINE:
Spirolactone (Aldactone) bodies:concentric lamellar formation in the adrenal cortices of patients treated with spironolactone.
Amer. J. Clin. Path 54 (1970), 22

19. DAVSON, H., M. BRADBURY, L. BITO:
Kinetics of cerebrospinal fluid exchanges. In:
J. KLATZO, F. SEITELBERGER (eds.): Brain edema;
Springer, Wien - New York (1967)
20. DULCE, H.J., TH. GÜNTHER:
Steuerung des zellulären Elektrolyt- und Wasser-
gehaltes durch Hormone.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 238
(1960), 368
21. EDELMAN, I.S.:
Intracellular action of aldosterone on sodium trans-
port. In: K. THURAU, H. JAHRMÄRKER: Renal Transport
and Diuretics;
Springer, Berlin (1969)
22. FERLINZ, R., E. SCHROERS, H.J. STADELER:
Ergebnisse der Behandlung der chronischen generellen
aveolären Hypoventilation mit Aldadiene-Kalium.
Med. Welt 20 (1969), 1751
23. FIMOIGNARI, G.M., D.D. FANESTIL, J.S. EDELMAN:
Induction of RNA and protein synthesis in the action
of aldosterone on sodium transport in the rat.
Amer. J. Physiol. 213 (1967), 954
24. FISHER, C.E., J. WOO, R. HORTON:
Effect of spiro lactone on aldosterone and renin in
normal man and in primary aldosteronism (PA).
Clin. Res. 20 (1972), 217
25. FISHER, E.R., B. HORVAT:
Ultrastructural features of aldosterone production.
Arch. Path. 92 (1971), 172
26. FOSSATI, P.:
Therapeutiques de l'oedème cérébral - activité des
hormones cortico-surrénales et d'une Spirolactone,
l'Aldadiène-Potassique (Soludactone).
Referat auf dem Colloque Internationale sur l'Action
Extrarenale de l'Aldosterone et de ses Antagonistes,
Nice, Sept. 1971
27. FOSSATI, P., J. LEFÈVRE, J.P. DESSAINT, C. ISNARD, F. DUCHATELLE-
BAR, M. JOMIN, E. LAINNE:
Perturbations hydro-ioniques chez les traumatisés
crâniens: aperçus physiopathologiques - conséquences
thérapeutiques. In: Extrarenal activity of aldosterone
and its antagonists;
Symp. Nizza, Excerpta Medica, Amsterdam 1971

28. FRIIS, TH.:
Aldosterone secretion rate during spironolactone treatment. In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists;
Symp. Nizza, Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
29. GAITONDE, M.K., D.R. DAHL, K.A.C. ELLIOT:
Entry of glucose carbon into amino acids of rat brain and liver in vivo after injection of uniformly 14-labelled glucose.
Biochem. J. 94 (1965) 345
30. GALL, G., P. USHER, J.C. MELBY, R. KLEIN:
Effects of aldosterone and cortisol on human erythrocyte Na-efflux.
J. Clin. Endocr. Metabol. 32 (1971), 555
31. GROSS, W., P. HOFFMANN:
Der Säure-Basen-Haushalt unter Einwirkung von Spirolacton.
Fortschr. Med. 89 (1971), 1185
32. HAGER, H.:
Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems;
Stuttgart (1964)
33. HAMMOND, B.J., T. JULIAN, Y. MACHIYAMA, R. BALAZS:
Mathematical approaches to the evaluation of the flux of γ -aminobutyrate in brain tissue in vitro.
Biochem. J. 116 (1970), 461
34. HERZOG, J., W.A. LEVY, L.S. SCHEINBERG:
Biochemical and morphological studies of cerebral edema associated with intracerebral tumors in rabbits.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24 (1965), 244
35. HIEMEYER, V., H.J. KÄHLER:
Die antiphlogistische Wirkung und Wirkungsweise von Spirolactone.
Klin. Wschr. 40 (1962), 786
36. HOFFMEISTER, H.E.:
Über die Wirkung von Aldadiene-Kalium in der Herz- und Gefäßchirurgie. In: E.S. BOCHERL (ed.): Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.
Schattauer, Stuttgart - New York (1968)

37. HUME, D.M., C.C. BELL, F.C. BARTTER:
Direct measurement of adrenal secretion during
operative trauma and convalescence.
Surgery 52 (1962), 174
38. JANIGAN, D.T.:
Cytoplasmatic bodies in the adrenal cortex of
patients treated with spironolactone.
Lancet 1963 I, 850
39. JENIS, E.R., R.W. HERTZOG:
Effect of spironolactone on the zona glomerulosa
of the adrenal gland.
Arch. Path. 88 (1969), 530
40. KAGAWA, C.M., J.A. CELLA, C.G. ARMAN:
Action of new steroids in blocking effects of
aldosterone and desoxycorticosterone on salt.
Science 126 (1957), 1015
41. KARIM, A.:
Pharmacokinetics and biotransformation of potassium-
canrenoate (SC-14266) in man. In: Extrarenal activity
of aldosterone and its antagonists;
Symp. Nizza, Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
42. KATZMAN, R., N. GONATAS, S. LEVIN:
Electrolytes and fluids in experimental focal
leukoencephalopathy.
Arch. Neurol. 10 (1964), 58
43. KINNE, R., R. KIRSTEN:
Der Einfluß von Aldosteron auf die Aktivität mito-
chondrialer und cytoplasmatischer Enzyme in der
Rattenniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300 (1968), 244
44. KIRSCH, W.M., J.W. LEITNER:
A comparison of the anaerobic glycolysis of human
brain and glioblastoma.
J. Neurosurg. 28 (1967), 45
45. KIRSTEN, E., R. KIRSTEN, A. LEAF, G.W.G. SHARP:
Increased activity of enzymes of the tricarboxylic
acid cycle in response to aldosterone in the toad
bladder.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300 (1968), 213

46. KIRSTEN, R., E. KIRSTEN:
unveröffentlicht, Zitat nach EDELMAN, I.S.: Hormonal control of transport across epithelia. In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists; Symp. Nizza, Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
47. KLATZO, J.:
Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24 (1965), 244
48. KOCZOREK, KH. R., M. v. BUBNOFF, G. RIECKER:
Ober extrarenale Wirkungen von aldosteronantagonistischen Substanzen. Untersuchungen von Erythrozyten. In: F. KROCK (ed.): Klinische Anwendung der Aldosteronantagonisten. Thieme, Stuttgart (1962)
49. KOCZOREK, KH.R.:
Pharmakologie der Spirolactone. In: F. KROCK (ed.): Klinische Anwendung der Aldosteronantagonisten. Thieme, Stuttgart (1962)
50. KOCZOREK, KH.R., H. ANGSTWURM, A. BAETHMANN, D. ENGELHARDT, H.J. REULEN, P. SCHMIEDEK, W. VOGT, B. SIMON:
Aldosteronausscheidung beim Pseudotumor cerebri - einer klinischen Form des Hirnödems unbekannter Ursache. In: E.S. BOCHERL (ed.): Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Schattauer, Stuttgart - New York (1968)
51. KROCK, F., R. HILD:
Die aldosteronantagonistischen Spirolactone. I. Pharmakologie. Klin. Wschr. 38 (1960), 962
52. KROCK, F.:
Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik. In: E.S. BOCHERL (ed.): Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Schattauer, Stuttgart - New York (1968)
53. LANGFITT, J.W.:
Possible mechanisms of action of hypertonic urea in reducing intracran. pressure
Neurology 11 (1961), 196
54. LANKSCH, W.:
persönliche Mitteilung

55. LEBER, H.W., P. RAWER, G. SCHÖTTERLE:
Beeinflussung mikrosomaler Enzyme der Rattenleber
durch Spirolacton, Etacrynsäure und Furosemid.
Klin. Wschr. 40 (1971), 116
56. LEBER, H.W., G. HARDERS, P. RAWER, G. SCHÖTTERLE:
Untersuchungen zum Einfluß von Aldactone auf mikro-
somale, Arzneimittel abbauende Enzyme der Leber bei
Ratte und Mensch. In: Extrarenal activity of aldosterone
and its antagonists.
Symp. Nizza, Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
57. LIDDLE, G.W.:
Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of
aldosterone.
Science 126 (1957), 1016
58. LLAURADO, J.P.:
Increased excretion of aldosterone immediately after
operation.
Lancet 1955 I, 1295
59. LOSERT, W., C. SENFT, G. SENFT:
Extrarenale Wirkungen des Aldosteron und der Spiro-
lactone.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 248 (1964), 450
60. LOSERT, W., R. SITT, G. SENFT, J. v. BERGMANN, G. SCHULTZ:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Aldosteron.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 257
(1967), 309
61. MANSUY, L. G. FISCHER, PH. BRET, R. RAVON:
Oedème cérébral et Hyperaldostéronisme.
Presse Méd. 54 (1970), 2431
62. NIESSING, K., W. VOGELL:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Struktur-
veränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Be-
deutung für das Problem der Grundsubstanz.
Z. Zellforsch. 52 (1960), 216
63. NUTBOURNE, D.M., N.E. FERGUSON, J.D. HOUSE:
The effect of Spirolactone SC 14266 on the sodium
transport across isolated frog skin.
Clin. Sci. 39 (1970), 16 P

64. OELERT, H.:
Aldosteron und Aldosteronantagonisten in der
Chirurgie
Anaesthesist 20 (1971), 205
65. PAMPUS, F., G. FRONHÖFER:
Untersuchungen des Kalium-, Natrium- und Wasserge-
haltes sowie der PH-Werte in Hirntumoren und in dem
umgebenden Hirngewebe. In: KIENLE, G. (ed.): Hydro-
dynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt in
Liquor und Nervensystem.
Thieme, Stuttgart (1967)
66. PLATEL, A.J., R. BALAZS, D. RICHTER:
Contribution of the GABA bypath to glucose oxidation
and the development of compartementation in the brain.
Nature 226 (1970), 1160
67. PORTER, G.A., R. BOGOROCH, I.S. EDELMAN:
On the mechanism of action of aldosterone on sodium
transport: the role of RNA-synthesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 52 (1964), 1326
68. RAVON, R., D. IMBERT, B. GUILBERT, G. FISCHER, L. MANSUY:
Premier résultats de l'utilisation de la soludactone
dans le traitement de certaines formes d'oedème cérébral.
J. Méd. Lyon 51 (1970), 1184
69. RELMAN, A.S., W.K. STEWARD, W.B. SCHWARTZ:
A study of the adjustment to sodium- and water-
retaining hormones in normal subjects.
J. clin. Invest. 37 (1958), 924
70. REULEN, H.J., H.F. HOFMANN, A. BAETHMANN:
Die Beeinflussung des experimentellen traumatischen
Hirnödems bei der Ratte mit einer Nicotonsäuretheo-
phyllin-Verbindung.
Z. ges. exp. Med. 138 (1964), 246
71. REULEN, H.J.:
Vor- und Nachteile der osmotischen Behandlung des
Hirnödems.
Zbl. Neurochir. 26 (1965), 232
72. REULEN, H.J., P. AIGNER, W. BRENDL, K. MESSMER:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0°C und
Wiedererwärmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288 (1966), 197

73. REULEN, H.J., U. STEUDE, W. BRENDL:
Die Blutdruckabhängigkeit des cerebralen Energie-
stoffwechsels bei extrakorporalem Kreislauf.
Thoraxchirurgie 14 (1966), 413
74. REULEN, H.J., M. SAMI, KH.R. KOCZOREK, A. BAETHMANN,
K. SCHÖRMANN:
Diuretica beim cerebralen Ödem. In: THURAU, K.,
H. JAHRMÄRKER: Renal transport and diuretics.
Springer Berlin (1969)
75. REULEN, H.J., F. MEDZIHRADSKY, R. ENZENBACH, F. MARGUTH,
W. BRENDL:
Electrolytes, fluids and energy metabolism in human
cerebral edema.
Arch. Neurol. 21 (1969), 517
76. REULEN, H.J., H.J. FREI:
Energistoffwechsel und Flüssigkeitsverschiebungen
im Gehirn während des Schocks. In: ZIMMERMANN, W.E.,
J. STAIB (eds.): Schock; Stoffwechselveränderungen
und Therapie.
Schattauer, Stuttgart - New York (1967)
77. ROHRSCHEIDER, J., J. SCHINKO, P. SCHMIEDEK:
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen
an der Zona glomerulosa des Hundes nach Behandlung
mit Spirolacton.
Res. exp. Med. 159 (1973), 321
78. ROSS, E.J., BETHUNE, J.E.:
Antagonism between the effect of aldosterone and a
synthetic steroid lactone on the renal excretion of
sodium and potassium in man.
Lancet 1959 I, 127
79. SADÉE, W., M. DAGCIOGLU, R. SCHRÖDER:
Pharmacokinetics of Aldactone in humans. In: Extra-
renal activity of aldosterone and its antagonists.
Symposium Nizza 1971, Published for Searle & Co. by
Excerpta Medica, Amsterdam
80. SADÉE, W.:
persönliche Mitteilung.
81. SCHMIDT, K.:
Zur Wirkung einiger Osmotherapeutica.
Anaesthesist 12 (1963), 216

82. SCHMIEDEK, P.:
Die Entwicklung und Erprobung einer Kryostanze zur Gewinnung von Hirngewebe für die Bestimmung labiler Metabolite.
Inaug. Dissertation, München 1971
83. SCHMIEDEK, P., A. BAETHMANN, R. ENZENBACH:
The estimation of cerebral metabolites for the purpose of assessing the results of treatment on cerebral edema.
Proc. Germ. Soc. Neurosurg.,
Excerpta Medica, Amsterdam (1971)
84. SCHMIEDEK, P., W. SADÉE, A. BAETHMANN:
Cerebral uptake of a ³H-labelled spirolactone compound in the dog.
Europ. J. Pharmacol. 21 (1973), 238
85. SCHRÖDER, J.M., W. WECHSLER:
Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma-
Acta Neuropath. 5 (1965), 82
86. SIESJÖ, B.K., L. NILSSON, M. ROKEACH, N.N. ZWETNOW:
Energy metabolism of the brain at reduced cerebral perfusion pressures and in arterial hypoxaemia. In: J.B. BRIERLEY, B.S. MELDRUM (eds.): Brain Hypoxia The Lavenham Press Ltd., Lavenham, Suffolk, 1971
87. SIMON, O., J. MARTIN, P. SCHMIEDEK:
Disturbances of electrical activity of the brain induced by the spirolactone derivative potassium-canrenoate.
Electroencephalography and Clin. Neurophysiol. 35 (1973), 165
88. SHARP, G.W.G., A. LEAF:
Mechanism of action of aldosterone.
Physiol. Rev. 46 (1966), 593
89. STRUCK, G. M. KOHN:
Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen und ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 204 (1963), 209
90. TANZ, R.D., C.F. KERBY:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 131 (1961), 56
(Zitat nach Autor)
91. TANZ, R.D.:
Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated cardiac tissue preparations, including the effects of pH, ouabain and SC-8a09.
J. Pharmacol. exp. Ther. 135 (1962), 71

92. TORACK, R.M., R.D. TERRY, H.M. ZIMMERMANN:
The fine structure of cerebral fluid accumulation.
II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and
its comparison with that in the human brain.
Amer. J. Path. 36 (1960), 273
93. ULE, G.:
Ultrastrukturelle Befunde bei verschiedenen Formen
des Hirnödems. In: KIENLE, G. (ed.): Hydrodynamik,
Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt in Liquor und
Nervensystem;
Thieme, Stuttgart (1967)
94. VAN HARREFELD, A.:
A mechanism for fluid shifts specific for the central
nervous system. In: Current research in neurosciences
(H.T. WYCIS, ed.)
Top. Probl. Psychiat. Neurol. 10 (1970), 62
95. WERNING, C.:
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System;
Thieme, Stuttgart (1972)
96. WESEMANN, W., H.W. PIA:
Aldadiene - Kalium in der Neurochirurgie. In: BOCHERL,
E.S. (ed.): Postoperative Störungen des Elektrolyt-
und Wasserhaushaltes.
Schattauer, Stuttgart - New York (1968)
97. WIEDERHOLT, M., H. STOLTE, J.P. BRECHT, K. HIERHOLZER:
Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von
Aldosteron, Cortison und Dexamethason auf die renale
Natriumresorption adrenaletomierter Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 292 (1966), 593
98. WILLIAMSON, H.E.:
Mechanism of the antinatriuretic action of aldosterone.
Biochem. Pharmacolog. 12 (1963), 144
99. WOODBURY, D.M., A. KOCH:
Effects of aldosterone and desoxycorticosterone on
tissue electrolytes.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94 (1957), 720
100. ZÜLCH, K.:
Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer
Darstellung.
Barth, Leipzig (1956)

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel danke ich für die
Oberlassung des Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Herrn Dr. P. Schmiedek sowie Herrn Priv. Doz. Dr. A. Baethmann
gilt mein Dank für die Einführung in die Thematik, für die
Unterstützung während der Durchführung der Versuche und für
manch wertvollen Hinweis bei der Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Prof. Dr. F. Marguth, Herrn Dr. W. Jacoby und Herrn
Priv. Doz. Dr. E. Kazner von der Neurochirurgischen Klinik
und Poliklinik der Universität München danke ich für die
freundliche Oberlassung der intraoperativ gewonnenen Gewebs-
proben.

Mein Dank gilt auch Kollegen und Pflegepersonal der Klinik
für die Unterstützung während der klinischen Überwachung der
Patienten.

Nicht zuletzt bin ich für die ausgezeichnete technische Assistenz
Frl. A. Gruber und Fr. R. Höbl zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Geboren: 12. November 1946

in: München

Eltern: Dr. med. habil. Bernhard Schneider
Frau Gisela Schneider, geb. Erb

Schulausbildung: 1953 - 57 Volksschule München-Solln
1957 - 66 Theresiengymnasium München
Abitur 1966 in München

Studium: 1966 - 69 Vorklin. Semester,
Universität München
Vorphysikum: Herbst 1967
Physikum: Frühjahr 1969
1969 - 72 Klin. Semester, Universität München
und Lausanne/Schweiz
Staatsexamen nach dem Wi.-Sem. 1971/72
Famulaturen: Privatklinik Dr. H. Müller,
München-Thalkirchen
Städt. Krankenhaus
München-Harlaching
Neurochirurgische Klinik der
Universität München

Medizinalassistentenzeit:
Januar - April 1973 FU Berlin, Klinikum Westend
Mai 1973 - Januar 1974 Kreiskrankenhaus
Tirschenreuth/Obpf.

Approbation: Januar 1974

z. Zt. Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Anaesthesiologie
(Prof. Dr. H.J. Eberlein) am Klinikum Westend der FU Berlin.

